FACULTE DE MEDECINE XAVIER - BICHAT

Année 1972

PARIJS

N

THÈSE

127

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CARLI Hervé

Né le 3 Mars 1940 à TOULOUSE (Hte Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

LES TUMEURS DU PANCREAS ENDOCRINE.

DE LEURS SIMILITUDES HISTOLOGIQUES ET EVOLUTIVES. DISCUSSION DE LEUR PARENTE POSSIBLE AVEC LES AUTRES TUMEURS SECRETANT DES HORMONES POLYPEPTIDIQUES. (A PROPOS DE 11 CAS).

Président : Professeur Charles DEBRAY

FACULTE DE MEDECINE XAVIER - BICHAT

Année 1972 N

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CARLI Hervé

Né le 3 Mars 1940 à TOULOUSE (Hte Garonne)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES TUMEURS DU PANCREAS ENDOCRINE.

DE LEURS SIMILITUDES HISTOLOGIQUES ET EVOLUTIVES. DISCUSSION DE LEUR PARENTE POSSIBLE AVEC LES AUTRES TUMEURS SECRETANT DES HORMONES POLYPEPTIDIQUES. (A PROPOS DE 11 CAS).

Président : Professeur Charles DEBRAY

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme PAULE MARIE

A mes enfants , BENEDICTE
et FELICIEN

A MON PERE

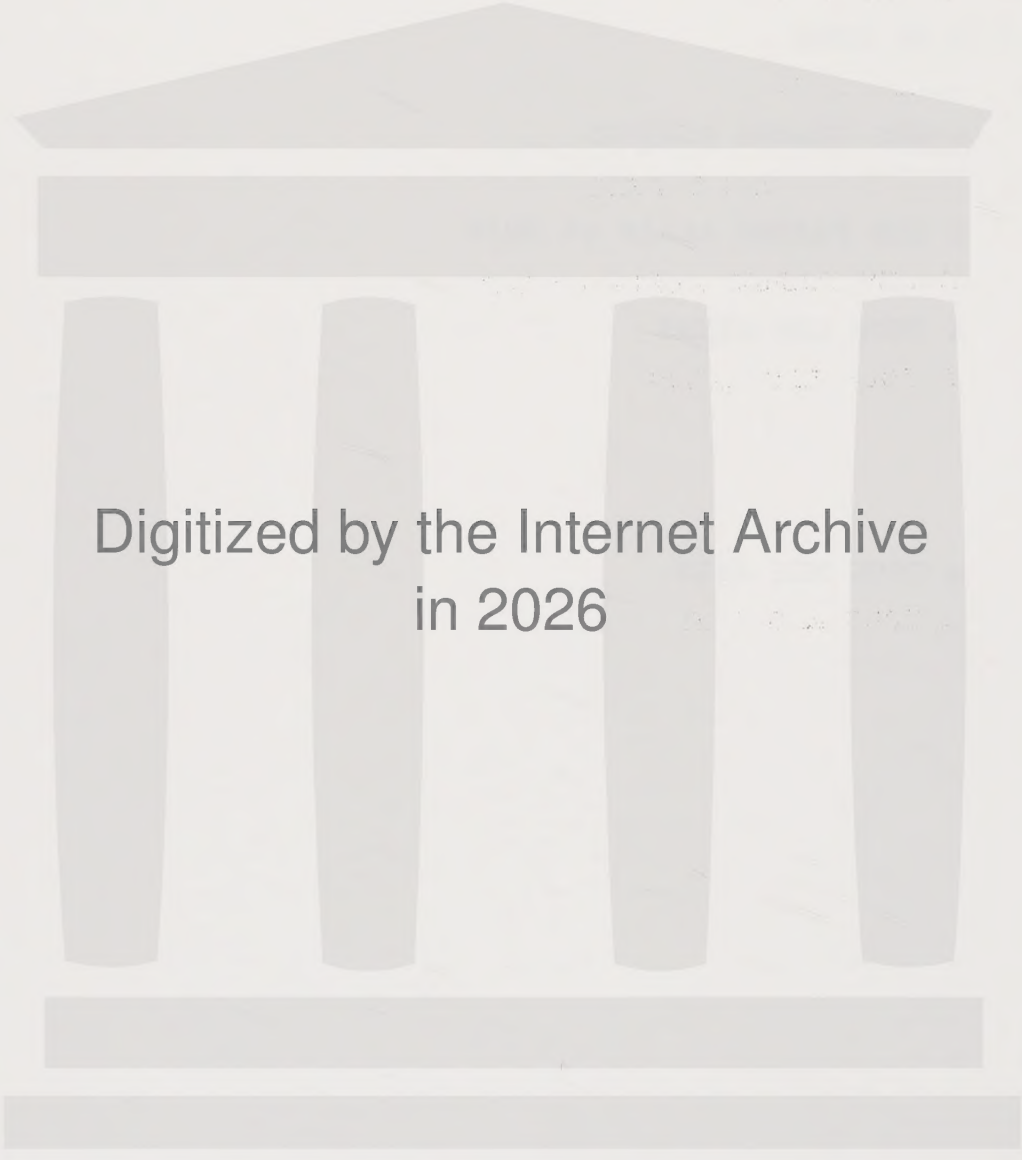
A MA MERE

A MES GRANDS PARENTS

A MES FRERES ALAIN et ERIC

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550019_0012

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES DEBRAY

Professeur de Clinique des Maladies de l'Appareil Digestif
Médecin de l'hôpital de BICHAT
Membre de l'Académie de Médecine

Nous lui sommes très reconnaissant d'avoir bien voulu nous inspirer ce travail et d'en avoir accepté la présidence.

Nous lui sommes aussi reconnaissant de l'excellent enseignement qu'il nous a prodigué au cours et après notre externat et des marques de bienveillant intérêt qu'il a bien voulu nous accorder en toutes circonstances.

Nous sommes fier de nous considérer comme un de ses élèves.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE MARC CERF

Il ne nous a pas ménagé son aide dans l'élaboration de ce travail en nous apportant l'appui du grand savoir que nous lui connaissions, toujours présenté avec une clarté remarquable.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE ETIENNE MARTIN

Il nous a conseillé et éclairé dans la partie anatomopathologique de ce travail. Sa haute compétence, sa grande connaissance des cellules endocrines digestives en particulier, sa disponibilité, nous ont été des plus précieuses.

Nous l'en remercions vivement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE KLEPPING

Plusieurs semestres passés dans son service nous ont permis d'apprécier son dynamisme, son sens diagnostique perçant, ses dons d'organisateur. Ces qualités en font un patron brillant que nous admirons.

Il a bien voulu nous accueillir et nous garder dans son équipe. C'est avec joie que nous travaillerons à ses côtés dans l'excellente ambiance qu'il a su créer dans son service d'hépato-gastro-entérologie. Nous lui exprimons notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE PIARD

Pendant un semestre nous avons pu apprécier , autant que son sens pédagogique, ses grandes connaissances en pathologie digestive.

Il nous a toujours témoigné un sympathique intérêt. Qu'il en soit ici remercié.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS

- Monsieur le Professeur J. MIALARET
  Monsieur le Professeur H. CHARLEUX
  Monsieur le Docteur A. BUSSON (in mémoriam)

- Monsieur le Doyen G. BROUET
  Monsieur le Professeur J. MARCHE

- Monsieur le Professeur A. LAFITTE
- Monsieur le Professeur GILBERT DREYFUS
- Monsieur le Docteur J.S.BOURDIN
  (centre René HUGUENIN , SAINT CLOUD, où nous avons accompli pendant un an des fonctions d'interne)

- Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY

- Monsieur le Professeur A. CORNET

A NOS MAITRES D'INTERNAT DES HOPITAUX DE LA REGION DE PARIS

- Monsieur le Docteur A. ABAZZA (Villeneuve St Georges)

- Monsieur le Docteur G. CLEMENT (Villeneuve st Georges)

- Monsieur le Docteur Ch. BLATRIX (hôpital inter-communal de Créteil).

A NOS MAITRES D'INTERNAT DES HOPITAUX de DIJON

- Monsieur le Professeur CL. KLEPPING
  Monsieur le Professeur F. DESTAING
  Monsieur le Professeur Agrégé F. MARTIN

- Monsieur le Docteur J. HAREL

- Monsieur le Professeur P. CORTET
  Monsieur le Professeur Agrégé M. GAUDET

- Monsieur le Professeur R. PUTELAT
  Monsieur le Professeur A. PIARD

et à Monsieur le Doyen F. CABANNE
en hommage de notre haute considération.

INTRODUCTION

-=-=-=-=-

Les sécrétions endocrines d'origine digestive sont un sujet d'actualité. Il s'agit dans l'ensemble d'hormones polypeptidiques auxquelles s'ajoutent d'autres sécrétions. Bien que tout le tractus digestif puisse donner lieu à ces sécrétions, le pancréas en est le siège de prédilection.

L'existence de tumeurs sécrétantes du pancréas est bien connue : insulinomes, tumeurs ulcérogènes du syndrome de Zollinger Ellison, tumeurs diarrhéogènes du syndrome de Verner Morrison, glucagonomes. Il était donc tentant de relier entre elles ces différentes tumeurs en essayant de mettre en évidence leurs caractères différentiels d'une part, leurs points communs d'autre part.

C'est pourquoi, nous avons repris l'étude de 11 observations de nésidioblastomes sécrétants observés de 1960 à 1970 dans le service du Professeur Charles DEBRAY.

Nous n'avons pas voulu reprendre en détail la clinique bien connue de ces affections ; mais à travers les données cliniques, histologiques, histogénétiques, et biochimiques que nous avons pu recueillir, et en confrontant celles-ci à certaines données récentes de la littérature, nous avons cherché à dégager l'unicité des tumeurs à cellules sécrétrices de polypeptides.

EMBRYOLOGIE DU PANCREAS

Le pancréas est d'origine entoblastique. Il procède de trois ébauches qui apparaissent et se développent comme l'ébauche hépatique dans la zone hépatopancréatique du duodénum. On distingue ainsi vers la quatrième semaine de la vie embryonnaire une ébauche dorsale, c'est l'ébauche pancréatique dorsale et deux ébauches latérales, c'est l'ébauche pancréatique gauche ou céphalique d'une part, l'ébauche pancréatique droite ou caudale d'autre part.

Le développement des ébauches pancréatiques est inégal. L'ébauche latérale gauche régresse rapidement. L'ébauche dorsale la plus importante prolifère dans le mésentère postérieur et donne lieu à une formation allongée qui formera la portion supérieure de la tête, du corps et de la queue du pancréas. Elle est contrée par le canal de Santorini. L'ébauche latérale droite s'allonge, se pédiculise. Son canal excréteur est le canal de Wirsung qui s'ouvre dans le duodénum au voisinage de l'abouchement du cholédoque ; elle est à l'origine de la partie inférieure du pancréas. Vers la fin du deuxième mois de vie intra-utérine, par suite de phénomènes de torsion et déviation de la région gastro-duodénale primitive, il se produit une fusion des ébauches dorsale et latérale droite pour former le pancréas primitif. Généralement, le canal de Santorini vient alors s'ouvrir dans le canal de Wirsung. Parfois, les deux canaux peuvent atteindre le duodénum indépendamment l'un de l'autre

HISTOGENESE.

Les ébauches pancréatiques formées de cordons cellulaires pleins se ramifient au sein du mésenchyme et se transforment en tubes. C'est de ces tubes que se différencient les acini et les îlots endocrines.

L'histogenèse des îlots endocrines chez l'homme se fait en deux phases :

- formation d'îlots primaires ou îlots de LAGUESSE au troisième mois, sous forme de petits amas de cellules fortement acidophiles, au contact de canaux primitifs dont les cellules sont plus claires. Ces îlots, qui peuvent fusionner pour former des îlots plus volumineux disparaissent au 6e, 7e mois (LIU et POTTER) par dégénérescence.

- formation d'îlots secondaires ou de LANGERHANS vers le 4e mois à partir des cavités sécrétantes ou de petits canaux excréteurs. Ces îlots augmentent progressivement de taille au voisinage du terme. Ils mesurent de 75 à 95 μ de diamètre.

La différenciation des types cellulaires est précoce. L'insuline est décelable après la 20e semaine de vie embryonnaire. Il en est de même du glucagon.

RAPPEL HISTOLOGIQUE DU PANCREAS ENDOCRINE

Après avoir rappelé les caractéres généraux des îlots de Langerhans, nous aborderons la cytologie insulaire en microscopie optique, puis électronique, pour terminer par un bref chapitre d'histophysiologie.

DESCRIPTION GENERALE

Les îlots de Langerhans en technique ordinaire apparaissent habituellement comme de petites plages plus claires sur le parenchyme avoisinnant. Ils sont disposés sans ordre, et on les trouve aux bordures des lobules pancréatiques, au contact des cloisons conjonctives, voire au milieu des acini. Ils sont inégalement répartis dans le pancréas. OPIE en dénombre 18 par 1/2 cm2 dans la tête let le corps, 34 dans la queue. Leur nombre total est, lui, diversement apprécié. On l'estime entre 750 000 et 2 000 000 chez l'adulte. Les îlots ne représentent cependant que 1 à 2 % du parenchyme pancréatique.

La taille est, elle aussi, variable, comprise habituellement entre 100 et 200 μ ; elle est parfois plus petite ou plus grande, mais alors elle ne dépasse pas normalement 400 μ.

La structure histologique des îlots est assez simple. Ils sont constitués par des plages de cellules parcourues par un réseau capillaire riche, de type sinusoïde, parfois soutenu par un stroma conjonctif réduit. Ce réseau donne à la glande son aspect trabéculaire classique. Chez l'homme, une fine capsule sépare rarement l'îlot du tissu exocrine avoisinnant.

Les artérioles qui pénètrent et vascularisent les îlots sont des branches des artères intralobulaires ; elles

réalisent parfois un véritable cercle artériolaire précapillaire autour de l'îlot.

Il existe enfin une riche innervation des îlots par des fibres amyéliniques correspondant aux neurones postganglionnaires orthosympathiques et parasympathiques.

LA CYTOLOGIE INSULAIRE.

Si LAGUESSE avait déjà perçu le polymorphisme des cellules insulaires, c'est LANE en 1907, qui va distinguer deux sortes de cellules selon leur solubilité ou non de leurs granulations cytoplasmiques dans l'alcool dilué.

- les granulations α insolubles dans l'alcool caractérisent les cellules A.

- les granulations β solubles dans l'alcool caractérisent les cellules B.

A ces cellules A et B, BENSLEY ajoute en 1911 la description chez le cobaye d'un troisième type de cellule agranulaire, la cellule C et BLOCH chez l'homme en 1931 décrit un quatrième type : la cellule D. D'autres cellules seront enfin décrites : E chez l'opossum, X chez le cheval; chez l'homme seules les cellules A, B et D furent décrites primitivement. Par la suite, nous y reviendrons, les travaux de HELLMAN et HELLERSTROM permirent d'affirmer la dualité des cellules A (cellules A1 et A2). Ceux de CAVALLERO et SOLCIA eurent pour résultat d'assimiler les cellules D aux cellules A1 de sorte que l'on peut décrire actuellement trois types de cellule chez l'homme : A1 ou D, A2 et B.

LES CELLULES A.

Ce sont les cellules les plus volumineuses de l'îlot. Elles mesurent 8 à 15 μ. Le noyau arrondi ou ovalaire est gros. Il contient peu de chromatine et il existe dans son sein 2 ou 3 nucléoles très réfringérents. Le cytoplasme renferme des granulations insolubles dans l'alcool. Elles se colorent nettement avec les colorants acides, en

rouge par la technique de GOMORI à l'hématoxyline-chromique phloxique, en rouge clair par la méthode à l'Azan d'Heidenhain. Si de nombreux auteurs avaient dans un premier temps observé une affinité à l'argent des granulations A par diverses techniques (VAN CAMPENHOUT 1933, CREUTZFELDT 1949, FERNEX 1956), c'est le mérite de HELLMAN et MELLERSTAM ( ) en 1962 d'avoir su montrer, en effectuant sur une même coupe deux colorations successives, argentation et coloration à l'hématoxyline-chromique-phloxine qu'une seule partie des cellules A était argyrophile. Ainsi, on distingue des cellules A1 argyrophiles et des cellules A2 non argyrophiles.

En 1963, CAVALLERO et SICIA ( ) en utilisant la technique de BLOOM montrent que la cellule argyrophile est aussi métachromatique avec le bleu de toluidine à pH 5. On conclut à l'identité des cellules A1 et D.

Les cellules A2 sont enfin remarquables par leur richesse en tryptophane. Cette constatation est intéressante car le glucagon contient 5,2 % de tryptophane , alors que l'insuline n'en contient pas.

Les cellules A et D représentent entre 5 à 20 % des éléments d'un îlot chez l'adulte. Chez l'enfant, la proportion est de 50 %.

LES CELLULES B.

Elles sont plus nombreuses. Plus petites que les cellules A, leur taille varie de 6 à 12 μ . Le noyau est plus ou moins arrondi et possède une chromatine dense en motte. Il renferme 3 à 5 nucléoles très chromatophiles. Le cytoplasme , granuleux à l'état frais, est mal limité. Il contient de fines granulations solubles dans l'alcool.

Elles se colorent peu intensément avec les colorants acides. Elles sont colorées en bleu avec l'hématoxyline-chromique-phloxine, en bleu gris par l'Azan de Heidenhain.

hain. Les cellules B ne sont pas argyrophiles. Deux réactions sont enfin spécifiques :

- la première décrite par GOMORI avec la fuchsine paraldéhyde où les granulations B sont colorées en bleu noir,

- la seconde est la réaction de BARNETT et SELIGMAN dite au DLD (mise en évidence des groupements disulfures au 2,2' dihydroxy, 6,6' dinaphtyldisulfide).

LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE, a beaucoup enrichi nos connaissances en poussant plus loin l'analyse morphologique des cellules insulaires.

La cellule A ou β

Ce sont des cellules allongées, ovalaires ou piriformes en contact à une de leurs extrémités avec un capillaire sanguin. Ces cellules ont une polarité sécrétoire nette. Il existe au pôle vasculaire des grains de sécrétion alors que le noyau est rejeté au pôle opposé. Ce noyau, qui est limité par une double membrane nucléaire, ne contient pas toujours des nucléoles.

Le cytoplasme apparait clair au niveau de certaines cellules et sombre au niveau d'autres cellules sans que l'on sache la raison de cette différence. Il contient quelques mitochondries assez grandes. Le reticulum endoplasmique et l'ergatoplasme sont plus importants que dans les cellules A. L'appareil de GOLGI plus ou moins développé est le siège de formation de grains de sécrétion.

Les grains de sécrétion sont en fait les meilleurs moyens d'identification de la cellule B. Ils apparaissent sous forme d'une vacuole à membrane limitante nette. Le contenu de cette vacuole de 0,2 à 0,3 μ de diamètre très dense aux électrons et situé à distance de la membrane granulaire a un aspect cristalloïde. Il existe en effet un ou plusieurs petits cristaux parallélipipédiques. A très fort

grossissement (250 à 400) on peut observer au niveau des granules une alternance de bandes claires et sombres, qui correspond aux plans réticulaires d'un cristal. Tous les grains n'ont pas cette morphologie, qui correspond à un stade de maturité. Il existe aussi dans les cellules des grains immatures ou jeunes. Ils sont formés d'une masse dense arrondie de même taille, entourée d'une membrane granulaire.

Les grains de sécrétion sont excrétés de la cellule selon le mécanisme classique : contact du granule avec la membrane de la cellule à son pôle vasculaire, fusion des deux membranes cellulaire et granulaire, explusion des cristaux dans le milieu extra-cellulaire sans rupture de la membrane.

La nature cristalline des grains de sécréti n des cellules B n'est pas constante dans toutes les espèces animales. Il est possible pour THIERY et BAUER de caractériser ces cellules B en les traitant après oxydation à l'oxyde périodique par le complexe argent-méthénamine. Les grains B prennent fortement l'argent quand ils sont mûrs, moins fortement s'ils sont immatures. Les cellules A1 et A2 ne le prennet pas.

LES CELLULES A diffèrent peu en microscopie électronique par leur morphologie générale des cellules B. Ovalaires ou allongées, elles sont situées volontiers à la périphérie de l'îlot de Langerhans.

La microscopie électronique a confirmé l'existence des deux types cellulaires A1 et A2 constatés en microscopie optique .

- Les cellules A1 (cellules argyrophiles, chromatiques). Il existe dans leur cytoplasme comme dans les cellules B des grains de sécrétion dont l'aspect varie en fonction de leur caractère mature ou immature. Les granules mûrs sont formés d'une masse dense de 0,2 à 0, 3 μ de diamètre,

entourés d'une membrane nette. Ils ne présentent pas de structure cristalloïde comme on en constate dans les cellules B.

Dans les grains immatures, il existe un halo gris autour d'un noyau central, dense. L'importance de ce halo diminue en fonction de la maturité du grain. Fait important, les granules des cellules A1 mûrs ou immatures prennent l'argent après traitement au nitrate d'argent en solution aqueuse. Ceci les oppose aux granules des cellules A2.

- Les cellules A2 . Elles contiennent des granules un peu plus gros que ceux des cellules A1. Ces granules apparaissent enfin un peu plus clairs et moins denses après fixation osmique ou double fixation glutaral-déhyde-tétroxyde d'osmium .

En fait,des études ultérieures de BADER et THIERY (non publiées), de SOLCIA et CAVALLERO,de CREUTZFELD, de Mac GUIGAN et nos constatations personnelles ont attribué l'aspect des granulations claires à la cellule A1 et celui des granulations denses à la cellule A2

Au total, la microscopie électronique du tissu pancréatique normal permet de différencier assez facilement les granules mûrs des cellules A1, A2 et B sur des critères morphologiques et même les grains de sécrétion immatures en s'appuyant alors sur les réactions cytochimiques par l'acide périodique, puis l'argent méthénamine pour séparer les cellules B et A, par le nitrate d'argent en solution aqueuse pour séparer les cellules A1 et A2.

Il existe cependant des cellules agranulaires qui posent des problèmes d'identification. Il s'agit vraisemblablement de cellules A ou B ayant excrété tous leurs grains de sécrétion.

On a décrit enfin des cellules riches en mitochondries claires et dilatées. Ces cellules retrouvées rarement dans les îlots paraissent présenter des rapports de filiation avec les cellules centro-acineuses ou les cellules canaliculaires. Leur rôle est imprécis.

On peut rapprocher de ces formes cellulaires de transition les cellules à double potentialité à la fois exocrine et endocrine qui sont observées parfois dans la paroi acineuse notamment. Ces cellules "mixtes" contiennent à la fois des grains zymogènes et des granulations endocrines. L'existence de telles cellules est à l'appui, pour ZAGURY (205), de la théorie du balancement des îlots pancréatiques soutenue par LAGUESSE qui est celle de la transformation possible des cellules exocrines en cellules endocrines. Toutefois cette transformation exocrine-endocrine n'est pas admise par tous les auteurs et reste discutée. Selon une hypothèse récente, nous le verrons , les îlots de Langerhans proviendraient de la colonisation du pancréas au cours de son organogénèse par des cellules issues de la crête neurale.

L'HISTOENZYMOLOGIE DU PANCREAS ENDOCRINE.

Son apport, jusque là, est bien moins riche que celui de la microscopie optique et électronique malgré les nombreuses études en cours.

Elles varient selon les espèces. Le tissu endocrine cependant parait riche en enzymes intervenant dans la voie des pentoses et dans celle de la glycolyse aérobie.

Il n'a pas été mis en évidence actuellement de relation directe entre un type d'enzyme particulier et un type de cellule insulaire. La cellule B apparait cependant riche en phosphatase acide et dépourvue de G6PD (MARTIN E. et POTET F. - 122)

LES HORMONES INSULAIRES

-=-=-=-=-=-

Leur connaissance est due aux nombreux travaux des physiologistes menés de front avec ceux des histologistes. Ils permirent de développer l'histo-physiologie insulaire précisant ainsi la signification fonctionnelle de divers types cellulaires.

L'INSULINE.

L'existence d'un facteur hypoglycémiant a été évoquée dès 1893 par LEPINE à la suite des travaux de MINKOWSKI. Avant même son isolement, DE MEYER donne le nom d'Insuline à cette hormone que BANTING et BEST en 1922 puis Mac LEOD isolent du tissu insulaire pancréatique et que ABEL obtient à l'état cristallisé en 1927. La structure chimique de cette hormone que ZAHN d'une part et KATZONAKIS en 1963 d'autre part ont synthétisé est bien connue. Il s'agit d'une hormone polypeptidique (PM = 6 000) à double chaîne A et B reliée entre elles par deux ponts disulfures entre des molécules de cystéine. La chaine A comprend 21 acides aminés et possède un pont disulfure qui lui est propre entre 2 molécules de cystéine et se termine par une molécule de glycocolle ; elle subit quelques variations selon les espèces. La chaine B comprend 30 acides aminés et se termine par une molécule de phényl-alanine. La molécule d'insuline présente en fait dans l'espace une configuration hélicoïdale.

Récemment STEINER (170) a montré que la sécrétion d'insuline était en fait précédée par la synthèse d'un précurseur d'un poids moléculaire élevé : la Pro-Insuline. Cette pro-insuline après avoir pris naissance dans le réticulum endoplasmique rugueux (R.E.R.) donnerait par clivage d'une part les deux chaînes de l'insuline A et B qui s'uniraient par les ponts disulfures avant d'être stockées dans les gra-

nulations et d'autre part une chaîne polypeptidique C (connecting peptide).

La localisation de l'insuline au niveau des cellules B n'est plus discutée. Elle s'appuie sur divers arguments parmi lesquels on peut citer l'existence après administration d'alloxane de lésions des cellules B alors qu'apparait un diabète, la survenue après pancréatectomie partielle d'une hyperglycémie associée à une hypertrophie des îlots et des cellules B. Sur le plan histochimique enfin, la cellule B contient des grains alcoolo-solubles, comme l'est l'insuline. Elle est colorée par la réaction de BARRNET, qui décèle les ponts disulfures. Les cellules B ont pu être également marquées par des techniques d'immunofluorescence. Elles réagissent avec des anticorps fluorescents anti-insuline.

Les méthodes de <u>dosage de l'insuline</u> sont <u>biologique</u> (mesure de l'hypoglycémie chez le lapin), <u>biochimique</u> (étude de la consommation de glucose par le diaphragme du rat ou utilisation du glucose marqué au niveau de la graisse épididymaire du rat). Elles sont aussi <u>radio-immunologiques</u>. Cette méthode que l'on doit à BERSON et YALOW s'appuie sur l'existence d'un pouvoir antigénique de l'insuline et sur les variations de la structure de cette dernière selon les espèces animales.

<u>LE GLUCAGON</u>.

Lors de l'utilisation des premiers extraits pancréatiques, une réponse hyperglycémique précoce fut observée par plusieurs auteurs. KIMBALL et MERLIN (1923) suggérèrent l'existence d'une substance contaminante dont l'action serait opposée à l'insuline et lui donnèrent le nom de glucagon.

Cette substance hormonale sera obtenue sous forme cristallisée en 1935 par STAUB. La structure du glucagon a été élucidée par BROMER (1957). Il sera extrait du tissu pancréatique humain par UNGER et EISENTRAUT en 1962.

Le glucagon comme l'insuline est une hormone polypeptidique (PM = 3 485), composée de 29 acides aminés. Il contient notamment du tryptophane et de la méthionine (acides aminés absents dans l'insuline). Si le glucagon est avant tout une hormone hyperglycémiante qui agit par son action sur la glycogénolyse et la néoglycogénase, elle a d'autres actions parmi lesquelles une inhibition de la motilité et de la sécrétion gastrique.

La responsabilité de sa sécrétion par la cellule A2 est admise, et découle des travaux de l'école de HELLMAN et HELLERSTROM. A l'appui, il existe de nombreux arguments parmi ceux-ci :

- la nécessité pour corriger un diabète alloxanique de dose plus élevée d'insuline qu'après pancréatectomie totale,
- la négativité de la recherche de glucagon dans le processus incinatus du chien où il n'existe pas de cellule A,
- la présence de tryptophane au niveau de la cellule A2.

Le dosage du glucagon peut se faire actuellement comme pour l'insuline par des techniques radio-immunologiques issues de celles mises au point par YALOW et BERSON en 1960.

La muqueuse gastro-intestinale contient une substance ayant une activité de type glucagon. Détectée par des procédès immunologiques en 1966, son poids moléculaire est supérieur au glucagon (PM = 12000). UNGER a proposé de la nommer entéroglucagon.

On peut donc pour terminer se poser le problème de la signification fonctionnelle des cellules A1. De fortes présomptions permettraient de penser qu'elles étaient à l'origine de la sécrétion d'une substance gastrosécrétagogue. Ces cellules A1 ou B sont en effet très proches sur le plan morphologique de cellules constatées au niveau de la muqueuse antropylorique dont on sait qu'elle secrète la gastrine à l'état normal.

On sait aussi que dans le syndrome de Zollinger Ellison, on a mis en évidence , au niveau de la tumeur pancréatique, qui est formée de cellules proches du type A1, une substance gastrinique (GREGORY - 73, 74-). Jusque là, on n' avait jamais mis en évidence de gastrine dans le pancréas normal. Cela est chose faite actuellement (LOMSKY -112 -, Mac GUIGAN). La gastrine est un heptadécapeptide.

La gastrine et la cholécystokinine-pancréozymine possèdent la même portion terminale: la pentagastrine. Cette fraction, la pentagastrine, en est le site actif commun. Le reste de la molécule n'intervient que pour orienter l'activité principale de l'hormone soit vers l'activité gastrique, soit vers l'activité pancréato-biliaire. L'héptadécapeptide ne représenterait que le tiers de la molécule de gastrine naturelle qui serait élevée au cours de l'extraction. On peut noter enfin que le glucagon et la sécrétine ont des parentés de structure puisqu'ils ont 14 acides aminés placés dans la même position.

GROUPE I	GASTRINE	GLU - GLY - PRO - TRP - LEU - GLU - GLU - GLU - GLU - GLU - ALA - TYR - GLY - TRP = = MET - ASP - PHE - NH2
	CHOLECYSTOKININE PANCREOZYMINE	---------- - TYR - MET - GLY - TRP - MET - ASP - PHE - NH2
GROUPE II	GLUCAGON	HIS - SER - GLU - GLY - THR - PHE - THR - SER - ASP - TYR - SER - LYS - TYR - LEU = = ASP - SER - ARG - ARG - ALA - GLU - ASP - PHE - VAL - GLU - TRP - LEU - MET - ASP -TH
	SECRETINE	HIS - SER - ASP - GLY - THR - PHE - THR - SER - GLU - LEU - SER - ARG - LEU - ARG = = ASP - SER - ALA - ARG - LEU - GLU - ARG - LEU - LEU - GLU - GLY - LEU - VAL - NH2

ANALOGIE DE STRUCTURE entre la GASTRINE et la CHOLECYSTOKININE-PANCREOZYMINE
et entre le GLUCAGON et la SECRETINE

Nous envisagerons successivement les différentes tumeurs endocrines sécrétantes du pancréas sur le plan clinique et biologique.

Nous ne nous attarderons guère sur les tumeurs insulaires non sécrétantes , qui ne sont, en règle, pas publiées. FLOQUET n'en a colligé que 63 cas dans sa thèse sur plus de 1000 tumeurs langerhansiennes.

Il s'agit généralement de tumeurs malignes dont le diagnostic, souvent difficile, est fait devant l'apparition de signes d'emprunt liés à l'extension tumorale : masse palpable, hépatomégalie, hémorragie digestive, ictère, occlusion intestinale.... Une fois sur quatre, il s'agit d'une découverte autopsique. Le diagnostic peut évidemment être aidé puissamment par l'artériographie

Il reste à s'assurer que ces tumeurs, dites"non sécrétantes", le soient réellement. Il est possible que les dosages hormonaux, dont la réalisation devient moins difficile, contribueront à réduire encore le cadre de ces tumeurs non sécrétantes.

LES TUMEURS LANGERHANSIENNES HYPOGLYCEMIANTES
(à cellules β)

-=-=-=-=-=-=-=-

Ce furent les premières tumeurs pancréatiques sécrétantes décrites.

Si, en 1926, Seale HARRIS suggérait qu'une tumeur langerhansienne pouvait être à l'origine d'un hyperinsulinisme, c'est WILDER (198) qui illustra ce fait en 1927 par la publication d'une observation clinique d'un carcinome langerhansien avec métastases hépatiques qui s'était manifesté sur le plan clinique par des épisodes paroxystiques de fatigue et des comas disparaissant sous injections de glucose. Sur le plan biologique, la glycémie avait été notée à 0,27 g/l. Une activité insuline-like devait être mise en évidence à partir de la tumeur.

D'autres observations furent rapportées par la suite par divers auteurs. Citons CAMPBELL, qui réussit la première exérèse d'un adénome de la tête du pancréas en 1929. En France, la première intervention est celle de HAMANT rapportée dans la thèse de BERGERON en 1943. Plusieurs revues de la littérature furent faites au fil des années. En 1943, SENDRAIL rapporte 49 cas d'adénomes bénins. WIPPLE, qui en 1935 avait déjà énoncé les critères de diagnostic devenus classiques, en 1944 rassemble 149 cas. En 1960, HANSON (83) collige 600 cas avec une proportion de 60 carcinomes. Plus récemment J. LAURENT (100) dans sa thèse de 1967 estime à 1200 au moins le nombre d'observations de tumeurs hypoglycémiantes, il en analyse 850 dont 136 sont malignes.

INCIDENCE.

Les tumeurs langerhansiennes hypoglycémiantes ont une légère prédominance féminine. Elles peuvent se voir à tous les âges, le diagnostic est porté dans 60 % des cas entre 30 et 60 ans (100). L'affection est plus rare chez l'enfant, une soixante d'observations ont été rapportées seulement dans la littérature (PASQUIE).

ASSOCIATION.

Ces tumeurs insulino-sécrétantes peuvent s'intégrer au cadre d'une maladie poly-endocrinienne. Nous y reviendrons Il faut noter encore que l'association de telles tumeurs à un diabète a été rapportée par divers auteurs. M. LEVRAT en 1965 rapporte deux observations (108). Plus récemment, ASSAN et Coll. (5) à propos d'un cas personnel regroupe 22 observations de la littérature. Ce chiffre reste modeste et il n'y a peut-être là qu'une association fortuite. Cependant, cet auteur souligne la fréquence de l'hérédité diabétique chez les malades porteurs d'une tumeur hypoglycémiante : elle est de 30 %, pourcentage considérable et comparable à celui des sujets diabétiques.

SYMPTOMATOLOGIE.

Elle est d'un polymorphisme extrême. Il n'y a pas de signes spécifiques. Il peut s'agir de :

- lipothymies ,
- "malaise hypoglycémique" marqué par une asthénie extrême, tant physique que psychique, une impression de dérobement des jambes, une sensation de faim impérieuse , s'accompagnant parfois de gastralgies.

Ces manifestations sont plus particulièrement évocatrices, lorsque s'y associe les signes de la décharge réactionnelle adrénalinique : sueurs, pâleur, tachycardie, hypertension transitoire.

Les manifestations, telles que les crises pseudo-ulcéreuses, sont trompeuses (le malade de WILDER avait eu une gastro-entérostomie). Les précordialgies pseudo-angineuses, troubles du rythme cardiaque, sont rares. Les manifestations neuro-psychiques restent parmi les plus fréquentes et les plus trompeuses qu'elles soient paroxystiques ou plus rarement permanentes :

- les troubles psychiques vont du simple changement de caractère, de la simple obnubilation passagère à l'état confusionnel marqué auquel peut s'ajouter des phénomènes d'excitation dont l'incidence est parfois médico-légale.

- les troubles neurologiques sont eux aussi très variés qu'il s'agisse :

- de troubles snnsitifs à type de crampes ou de paresthésies des extrémités,

- de diplopie transitoire,

- de troubles de l'équilibre,

- de troubles déficitaires d'origine centrale : monoplégie, hémiplégie pouvant en imposer pour un accident vasculaire ou une tumeur cérébrale d'autant qu'ils s'installent le plus souvent à l'occasion d'un coma,

- de crises convulsives (17 % des cas) qu'elles soient généralisés ou plus rarement Bravais-Jacksoniennes ou temporales. Ces crises comitiales sont particulièrement fréquentes chez l'enfant. Elles sont rebelles généralement aux thérapeutiques usuelles.

L'électroencéphalogramme montre tantôt des signes de souffrance cérébrale diffuse, tantôt l'existence d'altérations focalisées, qui peuvent orienter à tort vers une tumeur.

Le coma hypoglycémique, enfin, fait partie de l'histoire pathologique de ces malades dans 60 % des cas.

Toutes ces manifestations très variées ont cependant comme caractère commun essentiel :

- de survenir loin des repas, dans la seconde partie de la nuit ou le matin à jeûn, parfois à l'occasion d'un facteur favorisant tel que régime hypocalorique, effort

musculaire intense,

- d'être généralement réversible lors de l'ingestion de sucre dont la prise répétée peut conduire à une obésité.

Il reste néanmoins que le diagnostic de ces tumeurs est le plus souvent tardif. Ainsi, d'après LAURENT (101), le diagnostic est fait de 1 à 5 ans après le début des troubles dans 38 % des cas, après 5 ans dans 21 % des cas.

Si la clinique permet d'évoquer la nature hypoglycémique des troubles, il faut pour l'affirmer avoir recours aux examens biologiques qui permettront en outre d'affirmer le caractère organique de l'hyperinsulinisme.

On a recours habituellement :

- à la mesure de la glycémie à jeûn : des chiffres au-dessous de 0,50 g/l plusieurs jours de suite sont très en faveur de l'organicité ; il en est de même de la constatation de chiffres analogues à tous les prélèvements lors d'un cycle glycémique,

- la restriction calorique par le régime de Conn (50 g de sucre, 50 g de protides, 88 g de lipides soit 1 200 calories) est capitale. Celle-ci doit être poursuivie au moins 3 jours et peut être complétée par un jeûne hydrique voire même une épreuve d'effort sous surveillance. Au cours des insulinomes, les glycémies s'abaissent à des valeurs très basses, inférieures de 50 % au moins à leur valeur initiale.La survenue d'accidents hypoglycémiques doit faire interrompre ces épreuves, qui ne doivent être effectuées qu'en milieu hospitalier sous surveillance étroite. Les épreuves habituelles de surchargé en glucose par voie veineuse ou voie buccale n'ont qu'un intérêt pratique limité. Elles doivent être faites avant les épreuves de jeûne.

- on attache plus d'importance actuellement à la mise en évidence de l'hyperinsulinisme par le dosage de l'insulinémie à jeûn en sachant le répéter plusieurs jours , comme on le fait pour les glycémies. Si l'association d'une insulinémie élevée à jeûn et d'une glycémie basse est

un bon argument d'organicité, une fois sur trois ces dosages hormonaux isolés ne permettent pas l'approche du diagnostic. Les insulinémies sont aussi pratiquées au cours de l'épreuve de stimulation par la tolbutamide. Ces dosages couplés ont redonné beaucoup d'intérêt à cette épreuve. On obtient en effet dans les insulinomes très rapidement des taux d'insuline supérieurs à 200 μ unités par ml. Cette épreuve peut être dangereuse en cas de glycémies à jeûn basses. Aussi, on se contente généralement de prélèvements précoces à la 2e, 5e et 10e minute et on arrête l'épreuve par une perfusion de sérum glucosé. Pour LAURENT, cette épreuve permet le diagnostic dans 80 % des cas.

D'autres épreuves de stimulation au glucagon, à l'arginine peuvent être pratiquées couplées avec l'insulinémie. Ces épreuves, qui restent mal cofifiées, montrent théoriquement l'existence de fortes réponses insuliniques sans hypoglycémie. Cependant la réactivité des cellules béta langerhansiennes tumorales n'est pas toujours constante notamment lors du test à l'arginine.

De plus grand intérêt, semble être le dosage radio-immunologique de la pro-insuline.

Nous avons vu que l'insuline est précédée par la synthèse d'un précurseur à poids moléculaire plus élevé , la pro-insuline. Celle-ci se clive par la suite en insuline et en peptide C. Chez le sujet porteur d'une tumeur insulino-sécrétante, (SHERMAN -218-), la proportion de pro-insuline circulante peut atteindre 75 à 80 % par rapport à l'insulinémie alors qu'elle ne dépasse pas 25 % chez les sujets exempts de tumeurs hypoglycémiantes.

La recherche de tumeurs pancréatiques doit enfin s'aider des explorations radiologiques, en particulier de la pratique d'une artériographie bisélective au tronc caeliaque et de la mésentérique supérieure. La richesse vasculaire des tumeurs hypoglycémiantes explique l'intérêt indiscutable de

l'angiographie dans de nombreux cas. Lorsqu'elle est positive, elle peut montrer au temps artériel le refoulement ou la sténose des artères, au temps artériolaire, les néoformations vasculaires péri- ou intra-tumorales, au temps capillaire une masse tumorale homogène avec des contours arrondis bien limités, au temps veineux éventuellement des métastases hépatiques. En 1967, MOREAUX (131) a colligé 26 tumeurs décelées par artériographie. Pour LAURENT, l'artériographie n'est positive qu'une fois sur deux.

Avant de confier le malade au chirurgien, on aura éliminé une autre cause d'hypoglycémie organique :

- un hypopituitarisme ,
- un hypercorticisme organique,
- une glycogénose chez l'enfant,
- mais surtout une tumeur extra-pancréatique hypoglycémiante, et notamment les tumeurs mésenchymateuses de siège extrapancréatique. Ces tumeurs volontiers volumineuses de siège thoracique ou abdominal, rétro- ou intra-péritonéales, peuvent en effet évoluer sous le masque de la grande hypoglycémie organique. Elles s'en dissocieraient biologiquement par un test au tolbutamide normal, mais encore par des dosages radio-immunologiques de l'insuline normaux. Cette tumeur pourrait sécréter un polypeptide proche de l'insuline, dont il aurait l'activité biologique tout en échappant aux dosages radio-immunologiques. En fait, le mécanisme de l'hypoglycémie est obscur on a aussi avancé pour l'expliquer une augmentation de la consommation de glucose en quantité importante par la tumeur, une baise de la glycogénolyse.
- les hépatomes sont aussi décrits à l'origine d'une hypoglycémie.

LE SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON

-tumeur ulcérogène à cellules A1-

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

C'est en 1955 que ZOLLINGER et ELLISON (206) ont rapporté deux observations d'ulcères jéjunaux à évolution fulminante avec hypersécrétion et acidité gastrique associés à une tumeur pancréatique langerhansienne. Si de telles associations ulcère / tumeur du pancréas avaient été rapportées avant cette date (STROM), ZOLLINGER et ELLISON furent les premiers à suggérer la possibilité de la sécrétion d'une substance gastro-sécrétagogue par cette tumeur. Cette substance hormonale "gastrine-like" est mise en évidence en 1960 par A. GREGORY (74). Parallèlement, les observations se multiplient Le premier cas français est , semble-t-il, celui de MATHIS, CAROLI et PLATTEBORSE en 1958 (125).

Le syndrome est l'objet de plusieurs revues générales. Citons celle de JULIEN (thèse 1961) (94), qui rapporte 89 cas dont 2 personnels, celle d'ELLISON et WILSON en 1964 (53) à propos de 260 cas, FLOQUET (56) dans sa thèse en 1967 réunit pour sa part 324 observations. Les observations doivent actuellement approcher le millier. C'est dire que ce syndrome est bien caractérisé sur le plan clinique et sur le plan biologique. Le syndrome de Zollinger Ellison se manifeste à tous les âges avec une prédominance entre 30 et 50 ans. Cependant les âges extrêmes sont de 7 ans et de plus de 80 ans.

Il existe une prédominance masculine assez nette (6 hommes pour 4 femmes) (ELLISON -53- BONFILS -23-). Une incidence familiale est retenue, elle est de 5 % des observations d'ELLISON et WILSON.

Enfin, cette affection s'intègre comme l'adénome langerhansien dans le cadre d'une polyadénomatose endocrinienne dans 20 % des cas (notre observation N° 3).

CLINIQUE.

1. LA MALADIE ULCEREUSE est l'élément essentiel de la symptomatologie. Elle est retrouvée 9 fois sur 10 par la plupart des auteurs. Nous l'avons notée 4 fois sur 5 chez nos malades. Mais cette maladie ulcéreuse est généralement atypique.

A. Elle est d'abord particulière par le caractère précoce et dramatique de ses complications : ulcères anatomiques, lâchage de suture post-opératoire, perforations et hémorragies, fistules (gastro-coliques notamment).

Les perforations et les hémorragies, en particulier, sont retrouvées très fréquemment au cours de l'évolution de ce syndrome , dans 80 % des cas dans le travail de JULIEN (94), dans 49 % des cas dans celui de FLOQUET (56), 6 fois sur 7 dans nos observations. Pour ce dernier auteur ces complications sont inaugurales , 80 fois sur 285 observations.

La méconnaissance de la signification de telles complications , à caractère hautement évolutif, met en jeu la vie du malade , parce qu'elle conduit à des interventions itératives insuffisantes et inefficaces. Seule, la gastrectomie totale, chez ces malades, peut les mettre à l'abri de ces complications dramatiques et souvent mortelles.

B. Cette maladie ulcéreuse peut être atypique aussi par sa symptomatologie. Sur le plan fonctionnel, les douleurs sont volontiers continues ; leur intensité est variable, mais celle-ci est parfois telle qu'elle peut faire évoquer une origine pancréatique. Son horaire, généralement nocturne, est assez inhabituel dans un ulcère banal. Mais surtout, elle prend une certaine originalité par son association avec une diarrhée (qui est retrouvée dans 30 % des cas pour ELLISON et WILSON (53), 65 % pour BONFILS (23). Un autre bon élément de suspicion sont des vomissements abondants, hyperacides, survenant en dehors de toute sténose ; ils sont présents une fois sur 4. Le caractère multiple de l'ulcère est évocateur. Il est retrouvé dans 30 % des cas. Il en est de même

quand le siège de cette ulcération est atypique : oesophagien, post-bulbaire, ou jéjunal. Ces deux dernières localisations sont retrouvées 1 fois sur 3 environ. Néanmoins la localisation bulbaire reste la plus fréquente (55 à65 % des cas) et on comprend qu'elle soit peu significative , quand elle est isolée. Dans nos observations , l'ulcère est bulbaire 3 fois, jéjunal 3 fois , oesophagien 1 fois.

2. LA DIARRHEE peut être au premier plan de la symptomatologie. Il est intéressant de noter que la diarrhée est retrouvée isolée dans 7 % des observations d'ELLISON et WILSON, dans 16 % des cas dans les publications récentes de BONFILS (22), c'est le cas de notre observation N° 7.

Dans sa forme, dite "non spécifique", il s'agit d'une diarrhée de 5 à 6 selles par jour, non sanglantes, souvent nocturnes. Une stéatorrhée, quoique modérée, est assez souvent notée (JULIEN 2 fois sur 12, notre observation N° 5).

Plus rarement, cette diarrhée est plus importante. Elle peut s'accompagner alors d'une perte hydro-électrolytique très intense et notamment potassique. Elle se rapproche alors des manifestations cholériformes qu'on rencontre dans le syndrome de VERNER et MORRISON, que nous reverrons.

Cette diarrhée est surtout intéressante par les problèmes physio-pathologiques qu'elle pose. Sans vouloir les détailler, disons que l'on a pu incriminer , pour expliquer cette diarrhée :

- l'action motrice de la gastrine (BENNET in 107),
- le rôle de l'hypersécrétion et de l'hyperacidité de l'estomac, qui semble être à l'origine d'une part de l'état inflammatoire du grêle souvent retrouvé, d'autre part de l'inhibition et même de la dénaturation de la lipase en abaissant le pH de la partie initiale du grêle

Ainsi serait expliquée la stéatorrhée. A l'appui de cette hypothèse vient la disparition de la diarrhée après gastrectomie totale ou même après simple aspiration gastrique. Certains auteurs ont aussi suggéré la sécrétion d'une autre substance diarrhéogène par la tumeur, ceci parallèlement à celle de la gastrine. Il pourrait alors s'agir de la même substance hormonale dont on soupçonne l'existence dans le Verner Morrison, syndrome, qui se distingue de celui de Zollinger Ellison par l'existence d'une hypo ou d'une achlorhydrie.

Plus récemment, on a insisté sur les formes accompagnées ou révélées par une oesophagite (HIVET -9C-). La thèse récente de LERCUX leur a été consacrée. Ces formes rendent la gastrectomie totale difficile du fait de la fragilité de la muqueuse oesophagienne qui rend les sutures aléatoires. Ce fut le cas de notre observation N° 8 où l'on dut se contenter d'une gastrectomie des 4/5.

2. LE SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON s'intègre une fois sur 5 dans le cadre plus vaste d'une ADENOMATOSE POLY-ENDOCRINIENNE (syndrome de WERNER). C'est dire qu'il faudra le rechercher de parti pris en cas d'adénomes thyroïdiens hypophysaires, surrénaliens, thyroïdiens, pancréatiques enfin, car le pancréas peut être le siège d'une adénomatose hétérogène associant un adénome alpha 1 à un adénome alpha 2 ou béta.

Les adénomatoses poly-endocriniennes seront envisagées dans un chapitre particulier.

RADICLOGIE.

Le transit gastroduodénal apporte des éléments de première importance au diagnostic en montrant non seulement les ulcérations (nous avons vu que le caractère multiple ou que l'atypie du siège des ulcérations est évocateur) mais aussi leur association à un certain nombre de signes qui doivent attirer l'attention tels que :

- l'existence d'un liquide de stase gastrique à jeûn, témoin de l'hypersécrétion,
- une duodénojéjunite intense avec disparition du dessin muqueux normal au niveau du duodénum et du jéjunum avec pseudo-élargissement du cadre duodénal (notre observation N° 5),
- une hypertrophie des plis de la muqueuse gastrique.

Il faut retenir que l'association duodéno-jéjunite et ulcère est évocatrice. De même, après intervention pour ulcère, l'existence d'un ulcère anastomotique suggère un syndrome de Zollinger Ellison. Cet ulcère est volontiers de grande taille. Une image de fistule gastro-jéjuno-colique est plus exceptionnelle, mais alors très évocatrice. Les aspects d'oesophagite avec reflux ne sont pas rares. Cela apparait parodoxal si l'on admet que la gastrine est un des principaux facteurs participant au maintien d'une zone de haute pression dans le bas oesophage (LIPSHUTZ, HUGUES, et COHEN -109-). L'hypergastrinie devrait donc s'opposer logiquement à l'existence d'un reflux.

L'ARTERIOGRAPHIE bisélective caeliaque et mésentérique supérieure peut se révéler très intéressante dans toutes les tumeurs endocrines en montrant l'image hypervasculaire de la tumeur pancréatique ou en visualisant des métastases dans l'aire hépatique. Ce fut le cas d'une de nos observations que nous rapporterons plus loin (Observation N° 8).

Si cette exploration est assez souvent négative, notamment en raison parfois de la petitesse de la tumeur, elle doit être pratiquée chaque fois qu'elle est possible en bilan

pré-opératoire, dès lors que le diagnostic est suffisamment étayé sur les arguments cliniques et surtout biologiques que nous allons envisager maintenant.

LA BICLOGIE, en effet, met en évidence deux éléments fondamentaux :

- l'hypersécrétion gastrique et l'hyperacidité gastrique,
- l'hypergastrinie.

L'HYPERSECRETION et l'HYPERACIDITE GASTRIQUE peuvent être appréciées par les méthodes suivantes :

- la mesure de la sécrétion nocturne dès 12 heures montre un volume dépassant 1 litre et atteignant 2 litres et plus dans 85 % des cas de la série de ELLISON et WILSON (55) (vol. N = 350 à 300 ml). Le débit acide, lui est supérieur à 100 mEq.
- la sécrétion basale horaire apporte les mêmes éléments : elle est de réalisation plus facile. Elle révèle d'une part,
- un volume de sécrétion basale très élevé pouvant atteindre plusieurs centaines de centimètres cube,
- une concentration acide libre basale qui atteint et dépasse 100 mEq dans 89% des syndromes de Zollinger Ellison,
- et par voie de conséquence une augmentation du débit chlorhydrique pratiquement toujours supérieur à 15 mEq (3).

Un deuxième caractère est l'absence apparente de la réponse sécrétoire gastrique à la stimulation par l'histamine ou la pentagastrine. Ceci s'explique par le fait que l'estomac subit déjà une stimulation maximale sous l'effet de la libération de grandes quantités de gastrine endogène.

Au total, trois critères diagnostiques sont essentiels :

- le débit acide basal horaire supérieur à 15 mEq,

- la concentration acide libre basale > 100 mEq,

- et le débit acide stimulé s'accroissant de moins de 50 %.

Aucun de ces critères pris isolément n'a de valeur formelle, car l'un ou l'autre d'entre eux peut être observé chez 10 % des ulcéreux banaux; le degré de certitude du diagnostic est d'autant plus grand que les trois critères sont réunis.

Lorsqu'il s'agit d'un estomac opéré, les critères diagnostiques sont encore plus difficiles à définir. On retient comme significatifs des chiffres de concentration supérieurs ou égaux à 70 mEq/l (BAEBR, BONFILS in 128), de débit basal acide de 5 mEq/h. Ces chiffres sont en fait proportionnels à la taille du moignon gastrique.

LA SECRETION PEPSINIQUE.

Le débit de pepsine dans le Zollinger Ellison s'élève également, mais de façon moindre que ne le fait le débit acide. La gastrine, en effet, stimule plus les cellules pariétales que les cellules principales. BONFILS et coll. (in 128) ont établi l'existence d'une corrélation entre la sécrétion acide et la sécrétion pepsinique. En s'aidant d'une représentation graphique, ils mesurent la quantité de pepsine pour 25 ml de sécrétion acide primaire. Cette corrélation pepsine-acide se définit par un coefficient "K 25". Il est inférieur dans les syndromes de Zollinger Ellison 9 fois sur 10 à 35, 10 à 15 % des ulcéreux seulement ont un K 25 inférieur à 35. Il fut inférieur à 35 dans toutes nos observations.

L'HYPERGASTRINIE.

BONFILS et coll. (8) ont montré l'existence chez les sujets porteurs d'un syndrome de Zollinger Ellison d'un pouvoir sécrétagogure urinaire (P.S.U.) témoignant d'une hypergastrinie. Ces auteurs, qui ont utilisé pour cela primitivement des rats conscients équipés d'une fistule transgastro-

duodénale associant actuellement cette méthode à celle utilisée par THOMSON chez le rat anesthésié de GOSH LAI, l'estomac étant isolé et perfusé. Cette dernière méthode serait la plus sensible.

Cependant, l'étude du P.S.U. nous apparait comme un élément important du diagnostic. Il est positif dans toutes nos observations.

Très positif, il suggère fortement le diagnostic. Négatif, il permet pour BONFILS d'écarter le diagnostic. MIGNON (128) souligne son intérêt chez les patients porteurs d'une ulcération anastomotique et chez qui l'étude du chimisme n'est pas significative.

LE DOSAGE DE LA GASTRINE.

On dispose actuellement du dosage de la gastrine. Ce dosage n'a pu être appliqué à nos cas. Il semble représenter un apport fondamental.

C'est Mac GUIGAN (116), qui le premier, en 1968, appliqua au dosage de la gastrine la technique radio-immunologique mise au point par YALOW et BERSON en 1960. Plusieurs équipes mirent au point ce dosage peu après.

La sécrétion de gastrine dans les tumeurs de Zollinger Ellison n'est pas freinée comme cela est habituel chez les sujets normaux par l'abaissement du pH antral. Elle atteint aussi dans ce syndrome des taux considérables, que l'on ne retrouve jamais dans les ulcères duodénaux. Cela ressort de divers travaux.

Par rapport à l'ulcère banal, il s'agirait là d'un élément discriminatif de valeur, car nous savons qu'aucune perturbation des examens biologiques envisagés auparavant n'est absolument spécifique du Zollinger Ellison. Seul, en effet, l'anémie de Biermer donne des chiffres de gastrinémie comparables à ceux du syndrome de Zollinger Ellison. Il est évident que le diagnostic différentiel ne pose pas de problème.

Quelque soit l'intérêt théorique du dosage de la gastrine, celui-ci pose des problèmes spécifiques. En effet en raison de la difficulté du dosage, les résultats sont variables d'une série à l'autre et rendent difficiles les comparaisons (cf tableau).

TABLEAU EMPRUNTE à MIGNON et LETONTURIER

	BERSON et coll.	BYRNES et coll.	HANSKY et CAIN	Mc GUIGAN et TRUDEAU
Sujets normaux (valeurs moyennes)	30 ± 5	400 ± 300	113 ± 11	165 ± 28
Ulcères gastriques		400 ± 400	165 ± 36	118 ± 6,8
Ulcères duodénaux	38 ± 5	1 300 ± 700	53 ± 20	82 ± 11,5
Anémie de Biermer	600 à 6 000		5 000	997 ± 182
Zollinger Ellison	800 à 320000		2 800 et 5 000	600 à 300000

Les variations pathologiques de la gastrinémie
(les valeurs sont exprimées en pg. par ml)

Recoupant ces données qui peuvent être recueillies en pré opératoire, il est possible de mettre en évidence au sein de la tumeur des substances gastrosécrétagogues (GREGORY -74-, HUIZENGA -92-, DEBRAY -46-). Une activité de ce type a été recherchée au sein de la tumeur dans nos observations N° 5 7, et 9. Dans les observations 7 et 9, une substance gastro-sécrétagogue de type gastrinique a été mise en évidence.

En définitive, la clinique, les différents examens paracliniques permettent d'obtenir avant l'intervention une très grande suspicion diagnostique. Celle-ci doit conduire à

à l'intervention et après l'exploration soigneuse de la région duodéno-pancréatique à la gastrectomie totale, geste opératoire indispensable si l'on veut mettre le malade à l'abri des redoutables complications évolutives gastriques auxquelles il est exposé. L'existence d'une tumeur pancréatique manifestement maligne s'accompagnant ou non de métastase ne doit pas être une contrindication à cette gastrectomie, quand on sait la lente évolutivité possible de ces tumeurs endocrines pancréatiques.

En mettant à part les lésions pancréatiques insulaires que nous reverrons, l'étude anatomique permet de mettre en évidence un épaississement de la paroi gastro-duodénale. Il existe en effet au niveau du fundus une hyperplasie très importante des cellules bordantes et une métaplasie fundique au niveau de l'antre voire au niveau du duodénum et du jéjunum. Il est à souligner que dans notre observation N° 5, la découverte au niveau d'un ulcère jéjunal d'une petite zone de métaplasie fundique a été pour nous un très grand élément de suspicion en faveur du Zollinger Ellison

LE SYNDROME DE VERNER ET MORRISON

Le syndrome que VERNER et MORRISON (189) décrivirent en 1958 associe une diarrhée, une hypokaliémie, une tumeur langerhansienne non béta. Nous n'en rapporterons pas d'observation. Sa place, par rapport au syndrome de Zollinger Ellison , dont on connait les formes diarrhéiques pures, a été très vite discutée. S'agissait-il d'une forme particulière de ce syndrome ou au contraire d'un syndrome particulier ? Cette deuxième hypothèse a prévalu et on le considère actuellement comme une entité anatomo-clinique mieux définie par le sigle anglo-saxon donné par MARKS "W.D.H.A." (Watery, Diarrhea, Hypokaliema, and virtual achlorhydia).

L'hypo- ou l'achlorhydrie ou du moins l'absence d' hyperchlorhydrie gastrique apparait en effet comme un des éléments essentiels du diagnostic différentiel avec le syndrome de Zollinger Ellison. L'absence d'ulcère achève de définir ce dernier syndrome sur le plan clinique.

Ce syndrome reste rare. MATSUMOTO (126) en 1964 a fait unre revue générale à propos de 15 observations. GOULON (71) n'en dénombre que 13 dans une mise au point en 1969. Il récuse en effet les deux observations de VERNER et MORRISON, qui ne comportent pas de façon évidente d'étude du chimisme gastrique. Plus récemment, en 1970, STOKER et WYNN (171) recensent 27 cas dont une observation personnelle. VERNER avait en fait , en 1968, au symposium d'Erlangen (212) recensé 33 cas qui ne sont pas tous superposables à ceux de STOKER. Si on ajoute l'observation française de RAMBAUD (151) et deux autres d'ANDERSSON (2), le chiffre total de cas de syndrome de Verner et Morrison avoisinne 40.

Les âges extrêmes de ces malades sont de 19 à 67 ans. Il existe une prédominance féminine nette (2 femmes pour 1 homme).

Le syndrome de Verner et Morrison peut s'intégrer comme les tumeurs hypoglycémiantes ou ulcérogènes dans le cadre d'une adénomatose pluri-endocrinienne (ZOLLINGER (208-, BROWN -27-).

CLINIQUE.

Le symptome principal est la diarrhée, elle a typiquement un caractère aqueux, la stéatorrhée est rare.Cette diarrhée est surtout remarquable par son abondance extrême, qui a pu faire parler de "choléra aqueux". Le volume atteint plusieurs litres, dix litres même dans les observations de DELEU (47 b) et STOKER (171). Elle s'accompagne d'une fuite potassique importante, ce qui explique que la kaliémie soit toujours inférieure à 3 mEq/litre, inférieure à 2 mEq une fois sur deux. Ce déficit potassique explique la fréquence des manifestations cliniques de l'hypokaliémie, qu'elles soient neurologiques , musculaires, cardio-vasculaires et même rénales.

Cette diarrhée, par la déplétion potassique qu'elle provoque, est particulièrement dangereuse en l'absence d'une réanimation énergique. 7 malades sont morts d'hypokaliémie. Cela impose donc de rattacher à sa cause cette diarrhée rebelle aux traitements habituels (hormis les corticoïdes parfois). Seule, en effet, l'exérèse de la tumeur peut faire cesser ces troubles.

Cependant, le monomorphisme de ce syndrome explique le retard habituel au diagnostic. Il est fait de 11 mois à 14 ans après le début des troubles et en moyenne deux à trois ans après. Il faut s'avoir l'évoquer devant des diarrhées majeures s'accompagnant d'hypo- ou d'achlorhydrie. Toutefois, sur les 30 malades de la littérature, on note 8 hypochlorhydries, 4 achlorhydries, la sécrétion gastrique des autres malades étant normale.

Quelques éléments peuvent être ajoutés au tableau clinique et biologique du syndrome :

- des flushs ont été rapportés dans certaines observations (MURRAY, MATSUMOTO -126- STOCKER -171- ANDERSSON -2-). Ils durent quelques minutes. Sur le plan biologique, on n'a pas noté dans ces 4 cas d'augmentation des 5 HIAA,

- une hypercalcémie a été constatée plusieurs fois. Elle peut être liée à une hyperparathyroïdie (Zollinger Ellison)parfois elle est retrouvée en dehors d'elle,

- la tolérance glucidique est enfin diminuée presque une fois sur 2 , MATSUMOTO pense que la déplétion potassique peut jouer un rôle dans cette baisse de tolérance du glucose.

Enfin, l'ultime étage du diagnostic est la mise en évidence de la tumeur langerhansienne à cellules non béta. Nous reviendrons sur les caractères généraux de ces tumeurs qui sont ici presque aussi souvent bénignes que malignes. Une artériographie sélective pourra précéder la laparotomie exploratrice avec profit. Ce fut le cas dans les observations de ZOLLINGER, de GOULON, d'ANDERSSON.

PHYSIO-PATHOLOGIE

La disparition de la diarrhée après l'exérèse de la tumeur pancréatique rend très probable la sécrétion par celle-ci d'une horomone diarrhéogène. Elle n'a cependant pas été identifiée formellement jusqu'ici. Une sécrétion de gastrine a été écartée par des dosages dans la tumeur (MATSUMOTO, ZOLLINGER), Le rôle du glucagon n'est pas non plus évident. Notons que BARBEZAT (10) et MARKS (120) ont récemment montré que cette hormone en association avec la gastrine provoquait une diarrhée cholériforme.

Le rôle de la sécrétine par contre a été avancé par ZOLLINGER (1968) qui avait constaté que l'injection intra-veineuse d'extraits tumoraux au chien provoquait une distension de la

vésicule biliaire par une bile très riche en chlore et en bicarbonate . Mais la responsabilité de la sécrétine ou d'une substance sécrétine-like n'est cependant pas certaine, car l'injection isolée de sécrétine ne provoque pas de diarrhée ni chez le chien, ni chez l'homme (WORMSLEY in 151). La sécrétine ne provoque de diarrhée que lorsqu'elle est suivie de l'injection d'extraits tumoraux.

D'autres substances hormonales peuvent être incriminées. L'observation de SANDLER (158) dans laquelle est notée une augmentation de la concentration sanguine en prostaglandine E2 est particulièrement intéressante quand on sait qu'elle est incriminée à l'origine de la diarrhée motrice des cancers médullaires de la thyroïde (199).

Le mécanisme d'action de cette éventuelle hormone est également discutée. Pour la majorité des auteurs, il s'agit d'une hypersécrétion intestinale encore que l'on n'ait pas mis en évidence de substance sécrétagogue dans les extraits tumoraux. Pour d'autres, il s'agirait au contraire d'une inhibition des mécanismes d'absorption. RAMBAUD (151) à propos de son observation estime que la malabsorption ou l'hypersécrétion intestinale est pratiquement limitée à la fin du grêle et au colon.

LES GLUCAGONOMES

(Tumeurs à cellules A2 ou α)

Les observations des tumeurs insulaires à glucagon ou glucagonomes sont rares. Pourtant l'existence de telles tumeurs avait été envisagée tôt, dès que les travaux de l'école de HELLMANN-HELLERSTROM eurent rapporté la sécrétion du glucagon aux cellules A2. La coexistence non exceptionnelle de tumeurs insulaires et de diabète patent ou latent rendait ce concept encore plus vraisemblable. Toutefois l'interprétation de ces troubles de la tolérance glucidique apparaissait difficile pour nombre d'auteurs (LEVRAT -108-), qui avançaient un certain nombre de faits parmi lesquels :

- la forte incidence relative du diabète dans la population générale. Sa coexistence avec une tumeur insulair pouvant être une simple coïncidence,
- l'explication du diabète par la simple destruction par la tumeur des îlots de Langerhans et particulièrement des cellules β .
- enfin l'existence d'hypercorticisme paranéoplasique, prouvé dans quelques observations.

Cependant le rôle de l'hypersécrétion du glucagon par la tumeur elle-même semble bien trouver sa confirmation dans l'observation de Mac GAVRAN en 1966(115). D'autres publications semblent entrer dans le cadre de ces glucagonomes (GOSSNER -70-, UNGER -184-, YOSHINAGA -204-, O'NEAL -135-, LOMSKY -112-, CROIZIER -40-, CROUGHS -41-).

Il s'en faut cependant pour qu'elles correspondent toutes exactement aux critères diagnostiques sévères établis par GEPTS :

- troubles de la glyco-régulation d'apparition récente,
- disparition du diabète après extirpation de la tumeur.

- tumeur insulaire composée de cellules
- mise en évidence du glucagon dans le tissu tumoral.

Nous avons consigné les principales données de ces observations dans un tableau . Nous y avons joint celles de notre observation N° 11 , qui semble pouvoir entrer dans le cadre de ces tumeurs sans que la preuve puisse être faite en l'absence de recherches de l'hormone dans la tumeur ; figurent également dans le tableau des constatations autopsiques de 8 malades de LOMSKY qui pourraient correspondre à des tumeurs glucagono-sécrétantes.

Le nombre de ces observations qui dépasse à peine la dizaine est trop faible pour que soient dégagées des données statistiques valables. On peut dire simplement que si l'on écarte les 8 observations autopsiques de LOMSKY, sur lesquelles on a peu de renseignements, les observations concernent des sujets dont les âges extrêmes sont de 26 et 62 ans. La prédominance féminine est nette (3/1).

On peut dire enfin qu'il existe dans cette série une prédominance légère des carcinomes sur les adénomes et que 4 fois cette affection s'intègre dans le cadre d'une A.P.E. (O'NEAL, CROIZIER, CROUGHS, LOMSKY).

Il ne semble pas y avoir de tableau spécifique et évocateur du glucagonome. Son expression clinique est en fait celle des tumeurs pancréatiques en général. Aussi les signes d'appel souvent tardifs peuvent être, outre l'altération de l'état général, des douleurs abdominales, la découverte parfois d'une masse palpable sus-ombilicale (YOSHINAGA,notre observation), parfois aussi d'un foie tumoral métastatique (Mac GAVRAN).

Les troubles de la tolérance glucidique sont retrouvés dans la plupart des observations (10 - 12),qu'il s'agisse d'une simple perturbation de l'hyperglycémie provoquée par voie

orale ou d'un diabète patent. Ils attirent l'attention lorsqu' ils sont d'apparition récente. Néanmoins, ils ne sont pas très spécifiques et s 'intègrent fort bien dans le tableau d'un cancer pancréatique non endocrine. Cela explique qu'ils ne soient rattachés à leur cause, la tumeur insulaire, généralement qu'après l'intervention, voire "rétrospectivement" après l'autopsie. Si LOMSKY trouve sur 366 autopsies de sujets diabétiques 3 adénomes dans lesquels il met en évidence du glucagon, il a constaté de telles tumeurs à l'autopsie de 5 sujets non diabétiques. Les observations de CROUGHS, de LOMSKY ne comportent pas d'altération du métabolisme glucidique. Par ailleurs la création d'un diabète par des injections de glucagon reste expérimentale. Elle est inconstante et nécessite chez le rat de très fortes doses.

La constatation dans 2 observations (Mac GAVRAN et GOSSNER) de dermite bulleuse et de pemphigus a fait dire à YOSHINAGA que l'association d'une hyperglycémie et d'une affection cutanée de ce type était évocatrice.

Il reste à souligner enfin qu'un glucagonome peut être découvert et doit être recherché au même titre que d'autres tumeurs devant toutes manifestations pouvant s'intégrer dans une A.P.E.

Dans l'observation de CROUGHS, un adénome pancréatique à cellules A2 a été découvert fortuitement lors de l'intervention pratiquée pour l'exérèse d'un adénome cortico-surrénalien.

Le diagnostic ne peut être en définitive qu'opératoire, cette intervention étant précédée dans les meilleurs cas par une artériographie notamment lorsqu'un processus tumoral expansif a pu être suspecté (Mac GAVRAN, notre observation). Cette intervention doit théoriquement faire disparaitre les perturbations du métabolisme glucidique mais on connait l'existence du diabète après pancréatectomie partielle. Elle permet surtout après examen histologique de mettre en évidence dans la tumeur du glucagon ou une activité glucagon-like

L'élévation du glucagon dans le plasma, la faible réponse de la sécrétion insulinique au test au glucagon sont encore des éléments du diagnostic positif. Il en est de même de la mise en évidence d'une surcharge en insuline du tissu péri-tumoral.

AUTEURS	SEXE	AGE	SYMPTOMATOLOGIE		TYPE DES LESIONS	IDENTIFICATION CELLULAIRE	DOSAGES HORMONAUX
GOSSNER 1960	♂	51	pemphigus folliacé	glycosurie récent	carcinome insulaire + métastases	cellules de type A riches en tryptophane	extraits tumoraux hyperglycémie chez le lapin
a)	♂	62		diabète depuis 10 ans	adénome	cellules alpha (pas de précision)	glucagon dans la tumeur (µgr/gr) 51,6
UNGER 1963 b)	♀	moyen		diabète récent	carcinome +métastases	cellules non béta	64,7
c)	♀	"		"	"	" " "	2,6
d)	♀	"		"	"	" " "	10,1
Mac GAVRAN 1966	♀	42	dermite bulleuse hépatomégalie	diabète depuis 1 an	carcinome + métastases	cellules alpha .argyrophie +(Bodian) .hématoxyline chromique-phloxine + .tryptophane + .microscopie électronique	extraits tumoraux hyperglycémie chez le chien glucagon dans tumeur = 14 µgr/gr glucagon plasmqtique 36 ng taux 55 ng/ml
YOSHINAGA 1966	♀	26	douleurs masse abdominale palpable	diabète	carcinome	cellules A : cellules δ et cellules alpha petit nombre (colorants acides, argentation)	activité glucagon like dans le sérum
O'NEAL 1968	♀	48	hypercorticisme ulcère rebelle jéjunal hyperparathyroïdisme		carcinome + métastases hépatiques	cellules alpha microscopie électronique	glucagon dans la tumeur = 64,7 mµgr/gr

AUTEURS	SEXE	AGE	SYMPTOMATOLOGIE		TYPE DES LESIONS	IDENTIFICATION CELLULAIRE	DOSAGES HORMONAUX
LOMSKY (1969) a)	♀	48	incidence familiale : diabète ZE	diabète	adénomes multiples		.glucagon dans tumeur (immunofluorescence) .glucagon dans sérum = 17 ng/l .glucagon dans les tumeurs (immunofluorescence)
b)	3 observations autopsiq.			diabète	3 adénomes sur 366 diabét.		" "
c)	5 observations autopsiq.			0	adénomes		
CROIZIER 1971	♀	32	A.P.E. hyperparathyroidisme Z.E. hyperplasie minérale	diabète latent	adénomes multiples pancréatiques	4 adénomes -- type A1 6 adénomes -- type A2	pas d'hyperglucagonémie
CROUGHS	♀	28	A.P.E. hyperparathyroïdie adénome cortico-surrénalien	0	adénomes pesant 1,1 g découverte opératoire	cellules A2 . hématoxyline-chromique phloxine + . argyrophilie + (Bodian)	.tumeur très riche en glucagon 1,15 mg:gr .gastrine dans tumeur = 0 .légère élévation de glucagon dans sérum = 2,85 ng/ml
notre observation	♂	56	douleurs masse palpable artériographie +	diabète latent	carcinome de 6 x 7 cms	cellules manifestement non béta réaction de Hellaman-Hellerström négative	réponse insulinique faible au test au glucagon

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE DE GLUCAGONOMES

OBSERVATION N° 1

-=-=-=-=-

Mr SAU... Guy, 19 ans, présente depuis l'âge de 10 ans des crises comitiales généralisées. La répétition de ces crises en 1952 a provoqué la première hospitalisation à LILLE où furent pratiqués divers examens parmi lesquels il faut retenir :

- des glycémies, qui, à jeûn, oscillent entre 0,45 et 0,60 g/l,
- un cycle glycémique avec des glycémies toujours inférieures à 1 g/l,
- une courbe plate d'hyperglycémie provoquée orale ne dépassant pas 0,60 g/l après un départ à 0,35 g/l.

Dans les années suivantes, les hospitalisations se répéteront. En 1954, une nouvelle hyperglycémie provoquée orale est pratiquée, elle est là encore très plate avec une réaction hypoglycémique importante. Le diagnostic de tumeur langerhansienne est alors soulevé. Si, jusqu'en 1959, il ne survient pas d'incident notable, le malade est cependant obligé de manger plusieurs fois par nuit du sucre. Par la suite, les crises comitiales vont réapparaitre et se multiplier en 1961. C'est alors que surviennent des douleurs épigastriques qui semblent avoir une double périodicité, cependant les clichés radiographiques gastriques sont considérés comme normaux.

L'hospitalisation à BICHAT dans le service du Professeur Ch. DEBRAY aura lieu le 10 Novembre 1961.

Chez ce jeune homme de 1,80 m, 78 Kg, non obèse, en très bon état général, les examens montrent :

- des perturbations du cycle glycémique : 0,45 g/l; 0,35 g/l ; 0,35 g/l ; 0,45 g/l ; 0,30 g/l
- une hyperglycémie provoquée orale qui part de 0,55 g/l pour atteindre 1,10 g à la 120e minute et revenir à 0,90 g/l à la 180e minute,

- sous ACTH (test de Thorn), la glycémie monte entre 1,10 g et 1,30 g pendant 2 heures,

- sous régime de Conn, la glycémie oscille entre 0,30 g et 0,50 g.

Devant la gravité de l'hypoglycémie, on ne fera ni test à la Tolbutamide, ni test à l'insuline, ni test à la leucine et on décide l'intervention. A noter que les examens compléméntaires suivants (numération globulaire, formule sanguine, urée, ionogramme, calcémie, amylasémie, 17 Céto, 17 OH, tubage gastrique, électroencéphalogramme, radiographies vésicule et gastrique) se sont révélés normaux.

A l'intervention, le 30 décembre 1971, le Professeur MERCADIER mettra en évidence, après ouverture de la cavité des épiploons, une tumeur du pancréas faisant corps avec le parenchyme et vascularisée par un pédicule très net (2,5 cm de diamètre). Une exérèse de cette tumeur et du parenchyme avoisinnant sera faite. Le reste de l'exploration abdominale est négative ; on ne perçoit notamment aucune tumeur au niveau de la queue.

Le compte rendu histologique (Professeur E. MARTIN) montre que le pancréas prélevé est le siège d'une prolifération de petites cellules cubiques ou polygonales, régulières, à cytoplasme homogène ou finement granuleux. Ces éléments sont agencés en petites travées étroites, régulièrement réticulées, dont les noyaux ont une organisation polaire. En d'autres zones, il s'agit de cordons plus ou moins massifs; en d'autres enfin, il s'agit de plages cellulaires homogènes où l'on reconnait des éléments légèrement spumeux, vacuolaires. Il est à noter qu'en certaines zones on trouve des formations alvéolaires ou même tubulaires qui sont en transition progressive avec cette prolifération et avec le parenchyme exocrine. Il existe une intrication intime avec les formations excrétrices de cette tumeur et on trouve plusieurs noyaux de pénétration au sein des acini. On ne trouve néanmoins aucune irrégularité nucléaire franche, aucun envahissement vasculaire qui permette de suspecter un authentique carcinome.

Il s'agit donc ici d'un adénome langerhansien probablement d'un seul type cellulaire et multinodulaire. La nature exacte est précisée par la coloration à la fuchsine paraldéhyde : il existe au niveau de quelques éléments cellulaires une légère différenciation de type B, marquée par la présence de grains violacés.

Les suites opératoires sont favorables.

Dans les suites immédiates, une poussée transitoire d'hyperglycémie à 2,50 g/l durant quelques heures, et retour ensuite de la glycémie à des chiffres normaux.

En 1963, le malade va bien.

Au total chez un jeune homme de 19 ans, présentant des crises comitiales depuis l'âge de 10 ans, mise en évidence d'un syndrome d'hypoglycémie de type organique, qui conduit à la découverte d'un adénome langerhansien à cellules béta à l'intervention.

OBSERVATION N° 2

Mme PING... Hélène, 56 ans, présente depuis 3 ans des absences sans caractère précis et depuis 4 mois des crises convulsives généralisées nocturnes et matinales sans morsure de la langue, sans perte des urines. Une comitialité est soupçonnée à l'électroencéphalogramme.

Deux jours après l'hospitalisation dans le service du Professeur Charles DEBRAY à BICHAT, le 26 Mai 1964, la malade présente, après une phase de confusion et de désorientation nocturne, un coma peu profond, sans signe de localisation.

L'origine hypoglycémique de ce coma sera affirmée sur letaux de glycémie à 0,45 g/l, un tracé électroencéphalographique de type dysmétabolique ; celui-ci se régularise après l'injection de sérum glucosé et la reprise de la conscience.

L'examen clinique est pratiquement négatif. On note seulement un amaigrissement de 3 kg et une légère viscosité psychique.

Sur le plan biologique :

- les glycémies à jeûn sont inférieures à 0,45 g/l, puis à 0,30 g/l deux jours de suite,
- l'hyperglycémie provoquée orale donne de demi-heure en demi-heure les chiffres suivants : 0,65 ; 1,15 ; 1,05 ; 0,60 ; 0,40 ; 0,35 g/l
- ceux de l'hyperglycémie provoquée par voie veineuse sont : 0,30 ; 0,45 ; 0,30 ; 0,25 ; 0,25 ; 0, 20 (malaise) 0,20 g/l.
- lors du test au glucagon, la glycémie primitivement à 0,25 g/l s'élève à 0,75 pour retourner à 0,40 ; 0,25 ; 0,20 ; 0,25 g/l.

Ces examens biologiques sont jugés insuffisants pour porter le diagnostic d'hypoglycémie organique et on récuse notamment devant le taux particulièrement bas des glycémies à jeûn le test à la Tolbutamide et le régime de Conn.

Le diagnostic d'adénome parathyroïdien est peu vraisemblable devant une calcémie à 85 mg/100 ml et une phosphorémie à 45 mg/100 ml.

L'artériographie caeliaque ne permet pas de visualiser de tumeur.

L'intervention est cependant décidée, et a lieu le 25 Juin 1965 (Professeur MOREAUX).Le foie est normal, par contre, elle met en évidence une tumeur de la tête du pancréas à sa partie supérieure de la taille d'une bille en dedans du deuxième duodénum. Des ganglions sont prélévés au niveau du pédicule hépatique et se révèlent bénins à l'examen extemporané. En fait, la tumeur, qui semble infiltrer le pancréas n'est pas énucléable, et après la prise d'un fragment pour examen extemporané une duodénopancréatectomie céphalique est pratiquée.

A l'examen histologique, la tête pancréatique est occupée par un petit nodule tumoral de 1 cm de diamètre, situé sur le bord supérieur près du cholédoque. Le tissu pancréatique en dehors a un aspect macroscopique normal. Juste sur le bord supérieur du pancréas existent deux petits ganglions.

1. Les fragments prélevés pour l'extemporané ont été techniqués suivant la méthode standard. Ils confirment les données de l'examen extemporané. Le petit ganglion du pédicule hépatique est effectivement un ganglion normal.

2. La petite tumeur pancréatique a le même aspect sur toutes les coupes. Elle est constituée par des cellules cubiques ou polyédriques à cytoplasme clair à noyaux centraux sans aucune anomalie nucléocytoplasmique. Ces cellules sont agencées soit en petit amas rappelant les îlots de Langerhans, soit en travées minces. En certains endroits, existe une différenciation canaliculaire très poussée. Les cellules deviennent

alors cylindrocubiques avec un cytoplasme éosinophile et des noyaux basaux.

Il existe des aspects de transition très nets entre les amas de structure endocrine et les structures de type exocrine. Cette tumeur est d'autre part assez particulière par l'importance du stroma. Celui-ci est très épais, dissociant et par endroits étouffant les travées cellulaires. C'est un stroma scléreux prenant fortement les colorations trichromiques. Ce stroma se continue avec le mésenchyme intra-pancréatique.

Bien qu'il n'existe aucune anomalie nucléo-cytoplasmique, un certain nombre de caractères sont en faveur de la malignité de cette tumeur. D'une part, la non limitation de la prolifération tumorale qui semble se continuer avec le tissu pancréatique et d'autre part en certaines zones l'anarchie des tubes et des travées cellulaires et surtout le fait qu'en périphérie de la tumeur, on trouve des filets nerveux à l'intérieur desquels existent des cellules tumorales.

Ces caractères d'envahissement et d'infiltration locales sont cependant insuffisants pour affirmer avec certitude la malignité et la potentialité évolutive de cette tumeur. En dehors de celle-ci, le tissu pancréatique a une structure tout à fait normale.

La coloration par la fuschine paraldéhyde montre la présence de granulations à l'intérieur des cellules tumorales comparables en quantité à celles des cellules béta des îlots de Langerhans. Il n'existe aucune réaction mésenchymateuse extra-tumorale.

Les éléments canaliculaires sont tout à fait normaux. Les ganglions sus-pancréatiques sont uniquement remaniés par une hyperplasie lymphoïde, mais ne comportent aucun élément cellulaire suspect.

La muqueuse duodénale et la muqueuse antrale sont

tout à fait normales, sans réaction épithéliale, ni interstitielle inflammatoire.

Les suites opératoires ont été simples. Dès l'ablation de la tumeur, on notait une hyperglycémie à 4 g. Cette hyperglycémie devait rapidement s'atténuer. La glycémie était normale dès le deuxième jour. Une hyperglycémie faite au 15 e jour est normale.

Au total, chez une femme de 56 ans, présentant depuis quelques années des manifestations hypoglycémiques, à type de convulsions et puis lors de l'hospitalisation un épisode comateux matinal, l'intervention découvre une tumeur de la tête du pancréas à cellules B.

OBSERVATION N° 3

Mme CHAU... Thérèse, 40 ans, a été hospitalisée dans le service du Professeur Charles DEBRAY le 27 Juin 1966 pour des troubles qui ont débuté 2 ans auparavant. Ils consistent en une triade de Whipple caractéristique : manifestations vertigineuses et pertes de connaissance nocturnes ou en fin de matinée, hypoglycémie à jeûn sévère aux alentours de 0,50 g/l, correction des troubles avec ingestion de sucre. Il s'y ajoute une obésité d'apparition récente.

L'artériographie caeliaque sélective révèle l'existence de deux zones hypervascularisées parfaitement définies, situées dans la partie gauche du pancréas.

L'intervention, en juillet 1966 (Professeur MOREAUX) permet de découvrir en fait trois tumeurs palpables de petite taille. En effet, une tumeur non visible sur les examens radiologiques est retrouvée au niveau de l'isthme pancréatique. Une spléno-pancréatectomie gauche est pratiquée.

L'examen histologique retrouve les trois masses tumorales macroscopiques. Elles sont de structure variable, l'une franchement de type carcinoïde, l'autre de type alvéolaire, la troisième presque totalement anaplasique. Ces trois nodules, à contours polycycliques refoulent un parenchyme de morphologie normale au contact duquel il n'existe pas d'aspect franc d'induration ou d'infiltration. Il existe d'autre part 3 autres nodules de 1 à 3 mm de diamètre irrégulièrement dispersés dans la glande et qui ont aussi une morphologie variable. L'un notamment a une structure rubannée copiant presque la structure d'un îlot normal, un autre est formé de cellules claires, spongiocytaires, qui s'agencent en travées assez massives. Ces cellules sont tout à fait particulières.

La coloration à la fuschine paraldéhyde ne montre des granulations insulinogènres qu'au niveau d'un seul nodule.

La numération des cellules après argentation (Professeur E. MARTIN) par la méthode d'HELLMANN HELLERSTROM au niveau des 3 nodules principaux montre l'existence d'un contingent de cellules argento-réductrices d'environ 5 % , d'autres cellules ont un cytoplasme finement granuleux, mais il est difficile d'affirmer qu'il s'agit de granulations alpha 1 . Au niveau du pancréas péri-tumoral, on dénombre un pourcentage de 15 % de cellules A1.

Une substance de type insuline-like est mise en évidence à partir des adénomes et du tissu péri-tumoral.

La malade sera revue en consultation le 10 octobre 1967. Elle se porte bien.

Au total, chez une femme de 40 ans, l'existence d'une triade de Whipple caractéristique amène à la découverte artériographique puis opératoire de 6 adénomes inégaux en taille, l'étude histochimique ne montrera des granules insulinogènes qu'au niveau d'un seul nodule et l'existence au niveau des 3 principaux nodules d'un petit contingent de cellule alpha 1.

OBSERVATION N° 4

Mr DEN... 25 ans, consulte le Professeur Charles DEBRAY en mai 1964. Il présente une diarrhée avec malabsorption depuis 1960, quelques douleurs épigastriques et parfois des vomissements acides.

La diarrhée a été d'intensité suffisante pour avoir conduit à une hospitalisation à l'hôpital Saint Antoine, en 1963, où devant une stéatorrhée, une jéjunite importante, le diagnostic d'entéropathie au gluten a été évoqué, puis écarté sur le régime d'exclusion.

Au cours de l'hospitalisation à BICHAT, une importante hypersécrétion gastrique est mise en évidence. En effet, les chiffres de volume de sécrétion horaire et de concentration acide libre sont les suivants :

- avant histamine :	125 ml	125 mEq/l
	80 ml	125 mEq/l
	85 ml	143 mEq/l
- après histamine	145 ml	141 mEq/l
	30 ml	118 mEq/l
	42 ml	126 mEq/l

Les caractères de cette hypersécrétion avec des chiffres qui ne remontent pas sous stimulation histaminique, chez cet homme qui présente une diarrhée, l'existence d'une duodénite font évoquer un syndrome de Zollinger Ellison.

Dans un premier temps, une amélioration transitoire est obtenue avec un traitement anti-ulcéreux, la diarrhée notamment disparait. Cependant, le 20 Juillet 1964, le malade présente un méléna avec une anémie à 3900 000.

Une intervention exploratrice sera alors décidée, d'autant plus qu'un pouvoir sécrétagogue urinaire est mis en évidence chez ce malade. Elle aura lieu le 4 décembre. Elle montre :

- une perforation bouchée de la première anse grêle,
- une tumeur au niveau de la face antérieure du pancréas près de l'isthme, qui se révèle être une adénopathie
- dans le reste du pancréas, on ne perçoit pas de tumeur.

L'examen extemporané (professeur E. MARTIN) montre qu'il s'agit d'un carcinome dont la structure et surtout la vascularisation sanguine cadrent parfaitement avec une tumeur insulaire pancréatique. Il existe, en effet, des zones à structure carcinoïde franche.

On pratique chez ce malade une gastrectomie totale et une hémipancréatectomie gauche. On effectue en outre une splénectomie et une résection de la première anse grêle. La continuité est rétablie par interposition d'une anse jéjunale entre l'oesophage et le duodénum.

L'étude ultrastructurale permettra de préciser le type A1 de la tumeur. Par ailleurs, dans le pancréas, on note une élévation du nombre de cellules A1 à 29 %.

Les suites opératoires seront très bonnes avec reprise de poids, disparition de la douleur et de la diarrhée. Il sera revu à la consultation le 26 Mai 1972. Il va bien, mis à part, quelques petits malaises en rapport avec la gastrectomie totale.

Au total, chez un homme de 25 ans, présentant une diarrhée évoluant depuis 4 ans avec une importante jéjunite radiologique, la survenue d'un méléna conduit à l'intervention qui met en évidence un ulcère jéjunal et une métastase ganglionnaire d'une tumeur insulaire de type A1.

OBSERVATION N° 5

L'histoire pathologique de Mme DAUR... 63 ans, commence 20 ans plus tôt par une diarrhée pouvant atteindre 8 à 10 selles par jour, rebelle aux différentes thérapeutiques avec une discrète stéatorrhée (9 g par 24 heures). Il s'y ajoute des douleurs épigastriques post-prandiales tardives survenant par courtes périodes de 3 - 4 jours, entrecoupées de longues accalmies.

La survenue en mars 1964 d'un méléna justifie une première hospitalisation. L'examen radiologique montre un épaississement des plis gastriques et un pseudo-élargissement du cadre duodénal du à une duodéno-jéjunite intense.

L'intervention chirurgicale (Professeur MOREAUX) fait découvrir au niveau de la première anse jéjunale un ulcère qui est réséqué. Le pancréas est alors d'apparence normale. Mais l'existence sur la pièce opératoire d'une petite zone de métaplasie fundique avec cellules bordantes au niveau de l'ulcération jéjunale rend le malade très suspect d'un syndrome de Zollinger Ellison.

A la suite d'un nouveau méléna, en décembre 1964, il est réhospitalisé. Les clichés radiologiques témoignent d'une atteinte inflammatoire encore plus diffuse du grêle puisque seul l'iléon terminal est d'aspect normal. Les résultats du tubage gastrique sont très pathologiques: en particulier le débit chlorhydrique basal est de 18,5 mEq avant histamine et s'élève après histamine à 27 mEq. Le pouvoir sécrétagogue urinaire est positif++ .

Le malade est réopéré en février 1965 (Professeur MOREAUX),.Il n'y a pas d'ulcère peptique, mais on découvre une tumeur de la taille d'un petit pois au niveau du bord interne du deuxième duodénum , près de la papille. Les parois du duodé-

num et du jéjunum proximal sont épaissies. Il existe également de nombreux ganglions dans le pédicule hépatique : l'un deux, très suspect, est biopsié. Le reste du pancréas est normal. L'intervention consiste en une gastrectomie totale et l'exérèse de la partie gauche du pancréas.

L'examen histologique montre qu'il n'existe pas d'hypertrophie manifeste des îlots de Langerhans, dont certains seulement sont irrégulièrement distribués.

Quant au ganglion prélevé, on note à son niveau une prolifération de cellules en amas ou en travées d'allure endocrine.

La microscopie électronique mettra en évidence à son niveau des cellules alpha 1 et alpha 2. Le tissu pancréatique non tumoral montre une numération des cellules béta abaissée à 50 %.

Les suites opératoires sont très bonnes. Ce malade, revu après l'intervention, va bien. La mise en évidence cependant 6 mois après l'intervention d'une positivité du test PSU fait discuter l'apparition de métastases ou la persistance d'une lésion tumorale en place.

Au total, chez cet homme de 63 ans, dont l'histoire pathologique est marquée par une diarrhée ancienne avec stéatorrhée, une maladie ulcéreuse de siège jéjunal qui a nécessité deux interventions itératives, découverte d'une métastase langerhansienne au niveau d'un ganglion.

OBSERVATION N° 6

-=-=-=-=-

Mme BON... Marie Thérèse, 39 ans, a été hospitalisée en mars 1963 dans le service du Professeur Charles DEBRAY au décours d'une histoire pathologique déjà longue qui associe une lithiase rénale et des ulcères récidivants.

- l'histoire rénale est constituée par la survenue en 1958 d'une colique néphrétique gauche, qui conduit à la découverte d'un calcul au niveau du bas uretère, que l'on extrait par voie endoscopique, et de deux calculs du rein droit.

Par la suite, une pyélotomie décidée en juin 1959, au décours d'une colique néphrétique droite, ne peut permettre l'exérèse complète d'un des calculs. En mars 1959, on découvre à droite un calcul coralliforme dont une tentative d'exérèse en février 1960 échouera encore une fois.

- l'histoire digestive . Elle débute par :

- en 1956, la perforation d'un ulcère duodénal, que l'on suture primitivement. Cependant l'évolution de cet ulcère sera particulièrement bruyante, et sera émaillée par de nombreuses interventions ,

- en juillet 1957, gastroentéroanastomose,

- en octobre 1961, gastrectomie des 2/3 + vagotomie par voie abdominale pour ulcère peptique de la bouche d'anastomose,

- puis vagotomie double par voie thoracique en 1962 pour nouvel ulcère peptique.

Lors de ces dernières interventions, le Professeur MERCADIER ne trouve aucune anomalie pancréatique.

Lors de l'hospitalisation en mars 1963, motivée par la survenue de douleurs épigastriques, on découvre encore une fois un ulcère peptique sur la bouche de gastrojéjunostomie.

On pratique alors chez cette femme, du fait de la lithiase rénale :

- un bilan radiologique osseux, qui ne montre qu'une déminéralisation légère du rachis,
- un bilan humoral phosphocalcique, qui montre des modifications modérées :
  - une seule fois, la calcémie est relevée à 110 mg/litre,
  - la phosphorémie est un peu basse (28 ; 23 ; 29 mg/litre).
  - les phosphaturies et la calciurie sont dans les limites de la normale,
  - les phosphatases alcalines sont élevées à 19 unités Bodanski,
  - la biopsie osseuse enfin ne montre qu'une ostéomalacie.

On pratique, bien entendu aussi, une exploration de la sécrétion gastrique qui montre:

- une hyperchlorhydrie très anormale chez une gastrectomisée, (sécrétion à jeûn de 166 ml/heure avec une concentration de 72 mg de Hcl libre par litre).
- la sécrétion de pepsine est celle d'un sujet normal.

Chez cette malade, dont l'exploration du pancréas a été négative à deux reprises, on décide une exploration des parathyroïdes. Le 22 Août 1963, le Docteur CHIGOT découvre au niveau du pédicule thyroïdien inférieur gauche une tumeur de 3,5 cm x 1 cm pesant 2,25 g.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un adénome parathyroïdien à cellules principales agencées en lobules et en cordons ou en vésicules, renfermant une flaque de colloïd. Certaines plages sont faites de cellules très claires ou de cellules oxyphiles.

Cependant par la suite, devant l'absence d'amélioration du syndrome ulcéreux après l'ablation de l'adénome, la persistance d'une hyperchlorhydrie au cours d'un nouveau tubage, la mise en évidence d'un pouvoir sécrétagogue urinaire (Professeur BONFILS), on retient le diagnostic de syndrome de Zollinger Ellison, on décide alors une gastrectomie totale et une exploration du pancréas.

Au cours de l'intervention, (Professeur MERCADIER), on perçoit un nodule de la taille d'une cerise au niveau de la tête du pancréas, dont on fait l'exérèse. Par ailleurs, on emporte avec le reste du moignon gastrique les 3/4 gauche du pancréas.

Sur le plan histologique, la tumeur paraduodénale est faite d'un tissu hyalin ou amyloïde dans lequel on retrouve quelques travées de petites cellules dont la signification est imprécise. Par contre, le reste du parenchyme apparemment sain, fait apparaitre, à la coupe, 5 nodules adénomateux de 2 à 5 mm de diamètre constitués par une prolifération de petites cellules polygonales ou cubiques claires agencées soit en travées régulières, soit en ébauche de cavité alvéolaire. La coloration par la fuschine paraldéhyde révèle que ces nodules adénomateux n'ont aucune différenciation de type béta. Le reste du pancréas est histologiquement normal.

Les suites immédiates seront favorables.

Au total, chez une femme de 39 ans, une lithiase rénale récidivante , un ulcère particulièrement rebelle ayant nécessité quatre interventions itératives, et qui s'intègre parfaitement sur le plan clinique et biologique dans le cadre d'un syndrome de Zollinger Ellison, amènent à la découverte d'un adénome parathyroïdien, puis d'une adénomatose multinodulaire pancreatique à cellule non béta (5 nodules).

OBSERVATION N° 7

Mr LEB...., 42 ans, est hospitalisé sur les conseils u Docteur LESCUT, dans le service en avril 1966.

Les troubles qu'il présente ont débuté :

- en août 1965, par l'apparition d'une diarrhée. D'abord modérée, elle est vite importante (6 , 7 selles par jour) et s'accompagne de vomissements abondants et acides. L'état général s'altère et la perte de poids atteint plus de 10 kg.

- en novembre 1965, s'ajoutent au tableau clinique des douleurs de l'hypochondre droit, qui surviennent par crises, tantôt la journée, tantôt la nuit. Le bilan biologique est alors sensiblement normal (numération globulaire, formule sanguine, vitesse de sédimentation, tests hépatiques, urée, examen coprologique). Les radiographies gastriques montrent un aspect de "gastroduodénojéjunite", que confirme la gastroscopie.

Les troubles vont persister les mois suivants, malgré des thérapeutiques diverses. Seuls, les corticoïdes essayés en désespoir de cause, vont apporter une amélioration clinique indéniable sur la diarrhée et les vomissements. Mais ils seront abandonnés après 10 jours en raison de l'existence de douleurs épigastriques.

C'est alors que cet homme, fatigué, chez lequel l'examen met évidence un gros foie dur et irrégulier, accepte de se faire hospitalis dans le service du Professeur Charles DEBRAY.

La biopsie du grêle montre un aspect de jéjunite intense. L'exploration gastrique apporte les éléments les plus intéressants : ce n'est pas tant la gastroscopie (Docteur HOUSSET) qui montre l'existence de gros plis dans la région fundique que le chimisme gastrique. Celui-ci fait apparaitre une sécrétion basale horaire à 337 ml avec un débit de 36,4 mEq/ d'Hcl, l'absence cependant d'élévation de ces chiffres

après injection de 0,75 mg d'histamine puisqu'ils sontmotés alors à 220 ml pour le volume horaire , à 273 mEq d'Hcl pour le débit. Après une deuxième stimulation, les chiffres sont respectivement pendant la deuxième heure de 132 ml et de 15,1 mEq d'Hcl.

La recherche d'un pouvoir sécrétagogue urinaire enfin est positive (Professeur BONFILS) et confirme le diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison.

La laparoscopie montre l'existence de métastases hépatiques, qui seront confirmées par la scintigraphie et l'artériographie caeliaque au temps hépatographique.

L'artériographie sélective de l'artère mésentérique supérieure au niveau d'une de ses branches supérieures dessine l'image d'un arceau contenant un nodule de la dimension d'une noix, opacifié précocement et le restant tardivement.

Compte tenu de la faible potentialité évolutive habituelle de ces lésions, une intervention chirurgicale est décidée .

A l'intervention, le Professeur HEPP découvre une tumeur de la queue du pancréas de 5 cm de diamètre, inextirpable, un foie bourré de métastases. Il pratique une gastrectomie totale. Par la suite, une substance"gastrine-like" sera isolée à partir d'un fragment de nodule hépatique, prélevé en per-opératoire (Docteur VASSEUR).

L'examen histopathologique (Docteur MARCHE) a porté sur la biopsie per-opératoire d'une métastase hépatique ; cette tumeur hépatique est constituée par une prolifération de petites cellules polygonales ou cubiques claires à cytoplasme granuleux assez abondant. Ces cellules ont des noyaux ronds ou ovalaires dépourvus d'anarchie manifeste et ne présentant aucune mitose atypique. Elles sont agencées en cordons massifs ou

travées épaisses séparées les unes des autres par des lames collagènes scléreuses très minces. A la périphérie de la tumeur, il existe une intrication très intime des cellules tumorales et des cellules hépatiques avec de véritables aspects de débauchage. Il n'existe aucune ébauche de dédifférenciation cellulaire ou tubulaire et on ne trouve pas d'inclusion cytoplasmique.

Quant à l'examen histopathologique de la pièce de gastrectomie, elle montre une hyperplasie franche de la muqueuse fundique due à une augmentation nette des cellules bordantes. Les cellules principales sont très riches en pepsinogène. Au niveau de la muqueuse antrale, il existe une hyperplasie des cellules mucosécrétantes. Au niveau de la muqueuse duodénale, une métaplasie de type gastrique.

Le résultat de l'intervention est spectaculaire sur la diarrhée et les vomissements qui disparaissent, cependant les douleurs de l'hypochondre droit persistent alors que l'hépatomégalie s'accroit.

En octobre 1966, apparait un épanchement pleural, l'état général s'altère rapidement. Le malade décède en novembre, six mois après l'intervention.

Au total, syndrome de Zollinger Ellison révélé par une diarrhée et des vomissements aqueux, dominé par une gastrite et surtout par une duodéno-jéjunite très intense. L'intervention met en évidence une tumeur inextirpable de la queue du pancréas et des métastases hépatiques d'une tumeur insulaire. Une activité sécrétagogue de type gastrine-like est mise en évidence à partir de celle-ci.

OBSERVATION N° 8

-x-x-x-x-x-

Monsieur GOH..., Henri, 64 ans, présente depuis 1952 un syndrome douloureux épigastrique évoluant sur un mode ulcéreux.

En 1954, on met en évidence un ulcère bulbaire. Celui-ci sera à l'origine de nombreuses poussées douloureuses malgré le traitement médical, notamment en 1956 et en 1958. Une vagotomie associée à une gastroentéroanastomose en janvier 1959 n'entraine qu'un mieux passager. Et, en septembre, le malade souffre de nouveau, il présente de plus des phénomènes dysphagiques avec régurgitations acides. Ces manifestations vont persister et même augmenter d'année en année.

En 1965, le malade consulte le Professeur Charles DEBRAY, qui note l'existence

- d'une petite hernie hiatale,
- d'une sténose un peu irrégulière du bas oesophage, avec des images sur certains clichés qui peuvent évoquer une niche,
- et d'une hyperchlorhydrie gastrique au tubage.

En juillet 1966, le malade présente une recrudescence de sa dysphagie, qui semble succéder à la mise en place peropératoire d'une sonde d'aspiration gastrique au cours d'une cure de hernie inguinale. Il est alors hospitalisé à BICHAT, où la radiologie, l'endoscopie avec biopsie permettent de mettre en évidence une sténose de l'oesophage avec un ulcère peptique de son bord gauche. Le radio-cinéma montre un reflux gastro-oesophagien mais aussi au niveau du montage opératoire de 1959 un circulus viciosus.

Le diagnostic de syndrome de Zollinger Ellison sera évoqué sur

- le tubage gastrique avant et après histamine qui montre des chiffres considérables, portant sur le volume sécrétoire horaire (500 cc avant et après histamine), sur la concentration en acide libre (144 mEq/l avant , 131 mEq/l après). Cette hypersécrétion gastrique sera retrouvée lors de deux autres tubages,

- le P.S.U. est modérément élevé (Professeur BONFILS).

Une intervention sera alors décidée le 9 Mai 1967 (Professeur MOREAUX). Elle met en évidence un bloc de péri-oesophagite, qui bloque l'oesophage, une cicatrice d'ulcère bulbaire, mais aussi, au niveau de la tête du pancréas, après décollement duodénopancréatique, une tumeur dure, polylobée, de 3 cm de diamètre. Il n'existe pas d'adénopathie satellite, mais on perçoit par ailleurs une petite tumeur de la taille d'une lentille enchassée dans la paroi de D2. Celle-ci est prélevée. L'examen extemporané montre qu'il s'agit d'une tumeur endocrine pouvant correspondre à un syndrome de Zollinger Ellison. Par ailleurs, des prélèvements sont faits au niveau de la tumeur rétro-pancréatique. Chez ce malade, chez qui les lésions d'oesophagite rendent la gastrectomie totale impossible, on pratique une dégastrogastrectomie avec résection des 4/5 de l'estomac et anastomose gastro-jéjunale.

L'étude histologique a porté sur

1° la petite tumeur duodénale d'un diamètre de 5 mm ; elle est constituée par une prolifération de cellules régulières, polygonales, ou vaguement cubiques à cytoplasme granuleux éosinophile et à noyaux ronds ou ovalaires centraux réguliers. Ces éléments sont agencés en travées plus ou moins anastomosées ou en cordons ou en boyaux à limite périphérique franche quelquefois constituée par un agencement palidassique des cellules. Ces boyaux sont séparés les uns des autres par un stroma scléreux assez abondant avec présence de quelques

lacunes vasculaires ; de place en place, il existe des ébauches de structure glandulaire. Au point de vue topographique, cette prolifération reste strictement sous-muqueuse, refoule la couche lieberkühnienne et est intriquée sur les bords avec des groupes de glandes de Brünner ; on retrouve quelques boyaux tumoraux s'infiltrant entre les tubes glandulaires superficiels.Il n' existe pas d'envahissement profond.

Après argentation par la technique de Hellman-Hellerström, quelques cellules à granulations alpha 1 sont visualisées dans la tumeur ainsi que d'assez nombreuses cellules alpha 1 dans la muqueuse duodénale,

2° la tumeur prélevée au niveau de la face postérieure du pancréas est constituée par la juxtaposition de cavités d'allure glandulaire, qui sont en fait des lacunes comblées par du sang laqué par un liquide d'allure albumineuse ; ces lacs sont bordés par des cellules tantôt plates d'allure endothéliale, tantôt cubiques ou cylindriques ; entre les lacunes on retrouve de place en place , dans un stroma très scléreux, des cordons de cellules ou des boyaux dont les cytoplasmes sont légèrement granuleux, éosinophiles ; ces boyaux ne comportent aucune anarchie nucléaire manifeste. Il n'existe aucune trace de tissu pancréatique résiduel.

L'argentation par la méthode d'Hellman-Hellerstrôm est négative. Il existe cependant dans le tissu pancréatique péri-tumoral une augmentation des cellules alpha 1 dans les îlots = 22, 7 %

3° Les nodules ganglionnaires prélevés ont une morphologie respectée, sans aucune métastase,

4° sur les fragments de paroi fundique vus en extemporané, on retrouve des cellules bordantes, tassées les unes contre les autres, et qui sont situées jusque dans la zone superficielle débordant le collet et se retrouvent aussi en abondance, jusque dans les culs-de-sac laissant subsister quelques cellules principales à grains de pepsine.

Le Professeur E. MARTIN conclut :

Il existe donc manifestement une tumeur à structure glandulaire carcinoïde, intra-pariétale, duodénale, sans critère flagrant de malignité et dont les caractères morphologiques peuvent cadrer avec une authentique tumeur endocrine, pancréatique, carcinoïde à localisation ectopique. Cette lésion est associée à une prolifération cystadénomateuse et trabéculaire, qui peut elle aussi correspondre à une tumeur endocrine, pancréatique, parcourue par des lacs vasculaires et lymphatiques distendus ; il n'y a pas, en effet, de critère absolu en faveur d'un cystadénome muco-sécrétant excréto-pancréatique. Ces deux lésions sont associées à une hyperplasie franche en cellules bordantes au niveau de la zone fundique; l'ensemble des caractères permet donc d'identifier un syndrome de Zollinger Ellison avec probablement polyadénomatose à la fois intra et extra-pancréatique.

Les suites opératoires seront favorables avec disparition de la dysphagie, reprise de poids. Il en est de même six mois plus tard, lorsque le malade est revu en consultation.

Au total, chez un homme de 64 ans, et présentant un ulcère bulbaire dont l'évolution rebelle conduit à des interventions itératives, le bilan montre une hypersécrétion acide gastrique importante. A l'intervention, découverte de deux tumeurs insulaires, l'une de siège pancréatique et l'autre de siège duodénal s'intégrant dans le cadre vraisemblablement d'une polyadénomatose.

OBSERVATION N° 9

-=-=-=-=-

Mr LET.... R. , 44 ans, présente des troubles depuis fort longtemps.

En 1936, en effet, à l'âge de 15 ans, il subit une gastro-entérostomie pour ulcère du pylore, ce qui entraine la disparition de toute symptomatologie pendant 12 ans.

Il fait deux perforations ulcéreuses en 1954 (suture) et en 1956 (gastrectomie partielle type Polya).

En 1964, on pratique une dégastro-gastrectomie. Quelques mois plus tard, la reprise d'un syndrome douloureux épigastrique fait découvrir un nouvel ulcus en évolution, siégeant cette fois-ci au niveau de la bouche anastomotique et rebelle au traitement médical.

Les résultats du tubage gastrique sont très anormaux chez un gastrectomisé : débit chlorhydrique basal de 2,95 mEq/h, et concentration d'acidité libre maximale de 35 mEq/l , débit chlorhydrique après double sollicitation histaminique (A. LAMBLING et coll.) de 12,9 et 18,9 mEq/h.

L'intervention , en juillet 1965, (Docteur PIRONNEAU) confirme l'existence d'un ulcère situé à cheval sur la bouche anastomotique. Le pancréas est macroscopiquement normal. On pratique une gastrectomie totale et une pancréatectomie gauche étendue sur 7 cm environ.

A l'examen histologique, on note par endroits au niveau des tubles glandulaires du fundus une prédominance de cellules bordantes sur les cellules principales. Par ailleurs, au niveau du pancréas, les îlots de Langerhans sont tous bien différenciés, non tumoraux, parfois petits et réduits à quelques cellules au sein d'un tissu exocrine tout à fait normal.

Un comptage ultérieur des cellules insulaires, après argentation selon la technique de Hellman-Hellerström (Professeur E. MARTIN) montre une hyperplasie alpha 1 notable : 19,5 %.

A partir du tissu pancréatique, on mettra par la suite en évidence une substance à activité gastro-sécrétagogue de type gastrinique (Docteur VASSEUR).

Les suites de l'intervention seront difficiles (éventration, méléna, phlébite). Le malade sort de l'hôpital le 29 septembre 1965.

Au total, chez un homme de 44 ans, ulcère pylorique, dont l'évolution sera émaillée par deux perforations et un ulcère post-anastomotique. Un syndrome de Zollinger Ellison évoqué sur la persistance d'une hypersécrétion gastrique importante , malgré les gastrectomies partielles antérieures, ne sera pas confirmé lors de l'intervention au cours de laquelle on ne perçoit pas de tumeur. L'examen de la pièce de pancréatectomie gauche montre cependant une hyperplasie à alpha 1 au niveau des îlots de Langerhans.

OBSERVATION N° 10

-=-=-=-=-=-

Mr HEI... Marcel, 45 ans, lorsqu'il est hospitalisé à BICHAT à la fin de l'année 1967, présente une histoire pathologique vieille de deux ans. A cette époque, en effet, était apparue une diarrhée faite de 3, 4 selles par jour , graisseuses, non sanglantes, plus ou moins rebelle ux traitements médicaux et qui s'accompagnait de pesanteurs abdominales.

Par la suite, apparaissent des douleurs périodiques siégeant dans l'épigastre ou l'hypochondre, post-prandiales tardives. Une perte de poids de 9 kg est constatée (84 à 75 kg) Le transit gastro-duodénal met en évidence un aspect de duodénite et un ulcère de D2.

Alors que le malade sur les conseils du Professeur J.P. HARDUIN, qui pense à un syndrome de Zollinger Ellison, est décidé à l'intervention, il fait une perforation. L'intervention montre un ulcère de la première anse jéjunale qui est suturé. C'est dans les suites de cette intervention que le malade est hospitalisé dans le service du Professeur Charles DEBRAY.

La suspicion d'un syndrome de Zollinger Ellison demeure. Elle s'appuie :

- cliniquement, sur la persistance de diarrhée,
- radiologiquement sur l'existence d'une importante gastroduodénite,
- biologiquement sur la mise en évidence d'une concentration en acide libre spontanément au-dessus de 100 mEq/l, une corrélation pepsine/acide à 17 , un pouvoir sécrétagogue urinaire positif (+)(il faut noter cependant que les volumes du liquide gastrique ne sont pas importants et que les chiffres de concentration acide, après stimulation histaminique, sont modérément élevés à 102 mEq/l)

L'artériographie sélective caeliaque est négative.

L'intervention sera alors pratiquée par le Docteur BISMUTH, le 17 Janvier 1968. Il n'y a pas de métastases hépatiques. On retrouve la cicatrice de l'ulcère jéjunal. Le grêle a par ailleurs un aspect inflammatoire. Cependant, l'exploration pancréatique est négative. On décide, malgré tout, devant le contexte clinique et biologique de pratiquer une gastrectomie totale. On fait par ailleurs une biopsie pancréatique au niveau de la queue.

L'histologie montrera sur la pièce gastrique au niveau du fundus une muqueuse bien différenciée dont les cellules muco-sécrétantes sont normales et dont les glandes sont régulières et comportent un grand nombre de cellules bordantes. Il n'y a pas d'infiltration inflammatoire de la muqueuse fundique, mais dans certaines zones le chorion superficiel est oedémateux et est dissocié par des suffusions hémorragiques au-dessus desquelles l'épithélium a disparu.

Les prélèvements effectués en muqueuse antrale sont eux aussi constitués par une muqueuse bien différenciée, dont les infundibula ont une hauteur normale, et dont les tubes sont bordés par des cellules claires. Les cellules bordantes s'arrêtent assez loin de la région pylorique. Le chorion n'est pas inflammatoire. Dans la sous-muqueuse, épaississement oedémateux avec gros vaisseaux au niveau du cardia. La muqueuse malpighienne est normale. La muqueuse glandulaire est immédiatement de type fundique, et à ce niveau il existe un épaississement oedémateux du chorion.

Au niveau de la biopsie pancréatique, le tissu exocrine et les éléments excréteurs sont normaux. Les îlots de Langerhans ne sont pas augmentés en nombre et apparaissent de taille normale, mais certains d'entre eux sont creusés de cavité de taille variable. La coloration par la fuchsine paraldéhyde a été effectuée. Les îlots de Langerhans ont une structure variable suivant leur taille. Les plus petits sont très riches en cellules comportant des granulations colorées par

cette méthode. Les plus gros sont pauvres en cellules bêta puisque dans un îlot volumineux on en compte moins d' une dizaine. On ne découvre pas de microadénome. La numération, après coloration argentique de Hellman-Hellerström montre 23 % de cellules A1 au niveau du tissu pancréatique.

Le malade a été revu le 13 Juin 1969 à la consultation soit 18 mois après son intervention. Il va bien quoiqu'un peu fatigué.

Au total, chez un homme de 45 ans présentant une diarrhée au long cours, une duodénojéjunite radiologique importante, un diagnostic de syndrome de Zollinger Ellison est suspecté après la perforation d'un ulcère de siège jéjunal. L'intervention exploratrice ne révèlera aucune tumeur, cependant la biopsie pancréatique montre une élévation inhabituelle du nombre de cellules alpha 1 dans les îlots (23 %)

OBSERVATION N° 11

-=-=-=-=-

Monsieur J..., 56 ans, est hospitalisé en juin 1970 dans le service du Professeur Charles DEBRAY à BICHAT sur les conseils du Professeur GASTARD de RENNES.

Cet homme, en effet, présente depuis février 1969 des douleurs épigastriques évoluant par poussées de quelques jours sur fond douloureux permanent. En mai, des douleurs dorsales s'associent aux douleurs initiales.

L'état nutritionnel est moyen (poids 60 kg pour 1,72 m). L'examen décèle l'existence d'un empâtement latéro-ombilical droit et un souffle systolique qui ne sera pas retrouvé par la suite.

Le bilan radiologique :

- on ne retient rien au niveau de l'estomac et du duodénum, mis à part une encoche peu profonde au bord interne de D2,
- quelques calcifications dans l'aire pancréatique que l'on ne retrouve que sur le lavement baruté,
- un rétrécissement minime au niveau du bas cholédoque lors d'une cholangiographie intra-veineuse.

La laparoscopie est strictement négative.

Le bilan biologique montre diverses anomalies :

- une hyperglycémie provoquée orale un peu anormale avec départ à 1,10 g/l et flèche à 2,30 g/l
- une élévation de l'amylasémie à 437, 590 puis 429 unités Somogyi.

On décide alors de réaliser une artériographie sélective, qui montre l'existence au niveau de la tête du pancréas d'une image tumorale vraisemblablement maligne (zone hypervascularisée, image d'encorbellement, retour veineux précoce explosif).

Cette tumeur de la tête du pancréas sera confirmée par l'intervention du Professeur MOREAUX, le 26 Juin 1970. Elle est de la grosseur d'un poing. Une duodénopancréatectomie céphalique est décidée. La dissection est difficile et la résection passera malheureusement en zone tumorale.

L'examen histologique permet d'affirmer la nature endocrinienne de cette tumeur qui est faite de cellules cubiques ou polyédriques à cytoplasme clair et sa malignité incontestable. Il permet d'affirmer par ailleurs que ce nésidioblastome de grande taille (7 x 6 x 4 cm) sans manifestation hypoglycémique n'est pas une tumeur de type béta. Le professeur E. MARTIN pense qu'il s'agit vraisemblablement d'une tumeur de type A2. Malheureusement l'arrivée tardive de la pièce au laboratoire prive l'observation en partie de l'appui de l'histochimie, car la négativité de la réaction à la fuchsine paraldéhyde et de celle de Hellman et Hellerström a ainsi moins de valeur.

Après l'intervention, ce malade, chez lequel une partie de la tumeur est restée en place sera l'objet d'un bilan complémentaire dans le service du Professeur GILBERT-DREYFUS.

L'exploration thyroïdienne cortico et médullo-surrénale se révèle normale. Le dosage des 5 HIAA est à 9 mg/24 heures. L'histaminémie est un peu élevée à 135 gammas/l (Normale inférieure à 80 gammas).

Des dosages radio-immunologiques de l'insuline ont été enfin pratiqués lors de tests dynamiques (test au glucagon, à la tolbutamide, à l'arginine). Au cours du test au glucagon, l'élévation glycémique est normale, mais celle de l'insulinémie est anormalement basse par rapport aux témoins normaux. Cet élément est en faveur d'une tumeur à glucagon. Cependant elle ne saurait être affirmée en l'absence de dosage de glucagon dans le sang ou la tumeur.

L'évolution du malade est favorable dans un premier temps avec reprise de 8 kg, disparition des douleurs.

Cependant en octobre 1971, il consulte de nouveau le Professeur GASTARD à RENNES pour une dysphagie apparue 6 mois plus tôt. Les radiographies et l'endoscopie montrent une sténose du bas oesophage qui se révèle être à l'intervention le 24 Novembre 1971 un adénocarcinome gastrique propagé à l'oesophage.

Au cours de cette intervention, on découvre une métastase hépatique. L'histologie montrera que celle-ci est secondaire au cancer gastrique et non au mésidioblastome. Une biopsie pancréatique ne montre aucune prolifération tumorale à son niveau.

Les suites de l'intervention au cours de laquelle fut pratiquée une oesophagoplastie avec un segment colique furent mauvaises (désunion de la suture oesophagocolique) et le malade décèdera. La vérification n'a pu être faite.

Au total, chez un homme de 56 ans, présentant des douleurs épigastriques et un empâtement latéro-ombilical droit, découverte à l'artériographie d'une tumeur intra-pancréatique d'aspect malin. L'histologie de la tumeur après intervention montre son type non béta et vraisemblablement A2. Cependant les dosages de glucagon n'ont pu être faits. Décès un an plus tard d'un adénocarcinome gastrique.

OBSERVATIONS	Ancienneté des troubles en années	DIARRHEE			MALADIE ULCEREUSE					ENDOCRINOPATHIE ASSOCIEE	INTERVENTIONS ANTERIEURES AU DIAGNOSTIC DE ZOLLINGER ELLISON	INTERVENTIONS APRES DIAGNOSTIC DE ZOLLINGER ELLISON	EVOLUTION
		EXISTANTE	1er signe	Isolée	Existante	1er signe	isolée	localisation initiale	hémor.	perforat.			
Obs. N° 4 DEN. 55 ans	1	+	+	0	+	0	0	jejunum	+	+		gastrectomie totale hémipancréatectomie gauche	Revu 8 ans après. Va bien
Obs. N° 5 DAUR.	20	+	+	0	+	0	0	jejunum	+	0	résection segmentaire du grêle (9 mois)	gastrectomie totale + pancréatectomie gauche	
Obs. N° 6 BON. 39 ans	8	0	0	0	+	+	0	bulbe	0	+	para-thyroï-	1. suture d'ulcère (7 ans) 2. G.E.A. (6 ans) 3. gastrect. 2/3 + vagotomie (2 ans) 4. vagotomie double voie thoracique (1 an)	gastrectomie totale + pancréatectomie gauche	
Obs. N° 7 LEB. 53 ans	1	+	+	+	0	0	0	0	0	0			gastrectomie totale	décès métastases 6 mois après
Obs. N° 8 -OH. 54 ans	15	0	0	0	+	+	0	bulbe	0	+		vagotomie + G.E.A (8ans)	gastrectomie 4/5	Revu 6 mois après
Obs. N° 9 ET. 54 ans	11	0	0	0	+	+	+	bulbe	0	+		1. suture (11 ans) 2. gastrect. partielle (9a) 3. dégastrogastrectomie (1 an)	gastrectomie totale + pancréatectomie gauche	
Obs. N° 10 EI 55 ans	2	+	+	0	+	0	0	jejunum	0	+			gastrectomie totale + biopsie pancréatique.	8 mois après va bien

OBSERVATIONS DE SYNDROMES DE ZOLLINGER ELLISON - signes cliniques -

	SECRETION BASALE HORAIRE				SECRETION POST HISTAMINE HORAIRE			RAPPORT DEBIT Hcl basal/h sur DEBIT Hcl post-hist. horaire	POUVOIR SECRETAGOGUE URINAIRE	ACTIVITE GASTRO SECRETAGOGUE INTRA TUMORAL
	volume en ml.	concentration maximum en Hcl libre en mEq/l	débit Hcl/litre en mEq/h	K 25 corrélation acide/ pepsine	volume en ml	concentration maximum en Hcl libre en mEq/l	débit Hcl/libre en mEq/h			
Obs. N° 4 DEN.	290	125	34,8		217	141	30,5	- 8,3 %	+ +	
Obs. N° 5 DAUR.		142	18,5	32			27	+ 22 %	+ +	
Obs. N° 6 BON. (Est. opéré)	160	72	6,7						+	
Obs. N° 7 LEB.	337		36,4		220		27,3	- 33 %	+	activité gastrine like +
Obs. N° 8 GOH.	496	144	61,3	25	481	131	63	+ 2,6 %	+	
Obs. N° 9 LET. (Est.opéré)		35	2,95				18,9	+ 500 %	+	activité gastro-secretag tumeur
Obs. N° 10 HEI		160	3,48	17		102	8,5	+ 140 %	+	

PRINCIPAUX SIGNES BIOLOGIQUES

	CONSTATATION MACROSCOPIQUE OPERATOIRE				EXAMEN DE LA PIECE OPERATOIRE		
	tumeur primitive	gangl. métas-tases	métas-tases hépat.	adénomes microsco-piques	caractères cytolo-giques des tumeurs microscopie élec-tronique (ME)	îlots tumoraux % de cellules après numération	autres atteintes anatomiques
Observat. N° 4 DEN.	0	+	0	0	cellules de type A1	29 % cellules A1 52 % cellules B	
Observat. N° 5 DAU.	0	+	0	0	ME : alpha 1 alpha 2 cellules A1 et A2	50 % cellules B	
Observat. N° 6 BON.	tête 10 mm	0	0	5	tumeur duodénale cellules A1 et B	58 % cellules B	parathyroide
Observat. N° 7 LEB.	queue 50 mm	0	+	0		20 % cellules A 66 % cellules B	
Observat. N° 8 GOH.	1.duodé-nale 2.pancréas 3 cm	0	0			22,7 % cellules A1	
Observat. N° 9 LET.	0	0	0	0		66 % cellules B 20 % cellules A	
Observat. N° 10 HEI.	0		0	0		23 % cellules A	

CONSTATATIONS ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE

HISTOLOGIE et ULTRASTRUCTURE DES TUMEURS ENDOCRINES DU PANCREAS (CARACTERES MORPHOLOGIQUES COMMUNS ET PROPRES AUX DIFFERENTS TYPES TUMORAUX)

Toutes ces tumeurs insulaires en dépit de leurs expressions cliniques et biologiques bien différentes sont réunies par des faits morphologiques très proches sur le plan macroscopique comme sur le plan histologique. Ces faits morphologiques sont faciles à dégager des observations de tumeurs ulcérogènes et hypoglycémiantes, car elles sont relativement nombreuses. Ils sont par contre plus difficiles à préciser au cours des syndromes de Verner et Morrison et des glucagonomes dont les observations sont rares.

LES CARACTERES MACROSCOPIQUES DE CES TUMEURS concernent d'abord leur taille, leur nombre, leur siège :

- leur taille ; elle peut varier de quelques millimètres à plusieurs centimètres. En général, elles sont petites et ne dépassent pas 15 à 30 mm de diamètre. Si des tumeurs de plus grande taille ont été rapportées, c'est plus volontiers le fait des tumeurs ulcérogènes (A1). Mais la notion de la taille ne saurait être un argument d'orientation important. BRUNSCHWIG (123) fait état d'une tumeur hypoglycémiante (B)de 15 cm de diamètre. Dans notre observation N° 11, qui correspond vraisemblablement à une tumeur à cellule A2, la tumeur est de grande taille : 6 x 7 x 4 cm.

- leur nombre. Ces tumeurs sont le plus souvent uniques (50 % des tumeurs A1, 58 % des tumeurs B) (100). Elles sont multiples dans

  - 29 % des cas de tumeurs ulcérogènes,
  - 8 % des cas de tumeurs hypoglycémiantes

dans la thèse de LAURENT (100).

- leur siège . La distribution des tumeurs selon leur siège se fait dans une proportion tête, corps, queue à 4 , 2 , 4 qu'ils s'agissent de tumeurs A1 ou B. Les tumeurs insulaires enfin sont volontiers ectopiques . 20 % des tumeurs A1 aussi sont ectopiques et siègent au niveau de l'estomac, du jéjunum, du pédicule splénique ou hépatique, du duodénum surtout. Pour notre part, ce fut le cas de l'observation N° 8. Les tumeurs B sont plus rarement ectopiques 1 % des cas (LAURENT). ROGERS (155) en a rapporté 8 observations.

Ainsi la petite taille fréquente de ces tumeurs, leurs caractères parfois multiples ou ectopiques rendent compte de la difficulté possible du diagnostic et la nécessité d'une exploration rigoureuse, tant du pancréas que de la région extrapancréatique. Ainsi, guidé ou non par les données positives d'une artériographie, assisté dans la mesure du possible au cours de l'intervention par un anatomo-pathologiste, l'opérateur peut se trouver en face de plusieurs éventualités.

- Il existe une tumeur pancréatique palpable. Les plus évidentes sont les volumineuses tumeurs de la queue et du corps. Nodules polylobés assez fermes, leur diamètre, qui peut atteindre une dizaine de centimètres dans quelques observations dépasse de toute façon 1 cm. Lorsqu'elles sont de grande taille, elles sont parfois enchâssées dans le parenchyme pancréatique et difficilement extirpables. Des signes locaux de malignité ne sont pas exceptionnels, marqués par un envahissement du hile splénique ou des plans postérieurs ou des ganglions adjacents, des métastases hépatiques parfois. Cette malignité dans certains cas n'est parfois mise en évidence ou seulement suspectée qu'à l'examen extemporané.

Parfois, les tumeurs sont plus petites (5 à 10 mm) et ne sont mises en évidence que par la palpation soigneuse de la queue ou parfois de la tête lorsqu'elles sont superficielles. Ces petites tumeurs sont confirmées par l'examen des tranches de section où elles apparaissent comme des formations assez bien limitées gris jaunâtre ou rosées,

qui tranchent sur le parenchyme pancréatique normal.

- Parfois, la palpation soigneuse du pancréas ne permet pas de mettre en évidence de nodule pancréatique. Là encore, il existe plusieurs éventualités :

- la découverte de ganglions parapancréatiques dont l'examen extemporané confirme la nature métastatique et endocrine. Ce fut le cas de deux de nos observations (4 et 5),

- l'existence, à l'examen macroscopique peropératoire de la pièce de pancréatectomie gauche, de petits nodules de moins de 5 mm de diamètre, trop petits pour être palpables, d'autant que le pancréas a une consistance grenue,

- ce n'est parfois qu'à l'examen microscopique de ces tranches que l'on met en évidence des microadénomes de 2 mm au moins (ces microadénomes peuvent être associés parfois à une tumeur macroscopique).

- la découverte d'une tumeur endocrine de siège ectopique le plus souvent duodénale (notre observation N° 8),

- parfois, enfin, aucune tumeur n'est retrouvée au cours de l'exploration chirurgicale et l'examen microscopique ne révèle aucun nodule adénomateux (Observation 9 et 10). Nous reviendrons sur cette éventualité.

CARACTERES HISTOLOGIQUES.

Toutes les tumeurs insulaires ont aussi des caractères cytologiques et architecturaux commun.

Sur le plan cytologique, les cellules ont une taille généralement un peu supérieure à celle des îlots normaux. Elles sont de forme régulière, arrondie, cubique ou polygonale par tassement réciproque. Leur cytoplasme abondant n'est pas toujours limité de façon précise. Il est généralement éosinophile et granuleux, mais ces caractères ne sont pas constants, une partie des cellules béta a un cytoplasme homogène et baso-

phile. Le noyau enfin de ces cellules est plus ou moins riche en chromatine. En fin de compte, il parait difficile de rattacher ces cellules insulaires même en s'aidant des colorations trichromiques courantes à une lignée cellulaire précise.

Sur le plan architectural. Là encore, les analogies sont grandes. Les tumeurs insulaires révèlent trois aspects principaux selon le type d'agencement des cellules :

- aspect massif, qui se rapproche le plus de l'îlot de Langerhans normal. La tumeur est constituée d'une nappe assez homogène de cellules rondes ou polygonales par tassement réciproque. En périphérie, ces cellules ont volontiers un agencemont palissadique. Cet ensemble de cellules est segmenté en groupements plus petits par de nombreux vaisseaux sinusoïdes ou capillaires supportés par une trame de réticuline ou de tissu conjonctif.

- aspect en rosette. Les cellules cylindriques ou cubiques s'organisement de façon radiaire autour d'une cavité centrale qui contient un axe conjonctivo-vasculaire.

Les cellules ont un aspect sécrétoire net :

- parfois la cavité centrale est optiquement vide. Cet aspect "pseudo-acineux" rappelle le tissu exocrine.*

- l'aspect le plus fréquent est l'aspect RETICULE ou TRABECULAIRE

Tantôt les cellules s'agencent en petites bandes mono- ou bicellulaires formant desrubans , qui s'anastomosent les uns aux autres, en large maille, laissant entre elles des lacunes vasculaires ou des plages de tissu conjonctif. Tantôt, parfois, les cellules forment des cordons plus ou moins épais entourés par un stroma tantôt scléreux ou hyalin, tantôt lacunaire et vasculaire.

* On sait que sur le plan histogénétique on a évoqué le rôle possible du tissu exocrine dans la genèse des tumeurs endocrines.

La polarité sécrétoire des cellules s'expriment nettement dans les travées étroites où les cellules s'allongent perpendiculairement à l'axe conjonctivo-vasculaire.

La présence d'éléments pancréatiques exocrines est également possible sous la forme d'authentiques canaux excréteurs différents des aspects tubulaires des nésidioblastomes, qui peuvent être rencontrés. La paroi de ces tubes n'est pas faite de cellules tumorales mais de véritables cellules canalaires exocrines , plus petites et basophiles. Souvent, il s'agit sans doute de tissu préexistant sans lien avec la tumeur. Cependant, parfois ce tissu excréteur semble, lui être lié plus étroitement. En un point de leur circonférence, les cellules semblent se multiplier, se modifier progressivement pour prendre finalement un aspect endocrine manifeste. Cette dédifférenciation par son intensité "tubulo-insulaire" peut dans certains cas rendre le diagnostic précis difficile.

En règle l'ASPECT ENDOCRINE des tumeurs est facile à mettre en évidence par l'étude des rapports de prolifération cellulaire et du stroma qui l'entoure. Quelques cellules cependant sont complètement indifférenciées et ne présente aucune ébauche de structure pouvant orienter vers une origine endocrine.

Beaucoup de nodules ont un aspect monomorphe, soit massif homogène, soit réticulaire ou trabéculaire. Dans les cas de polyadénomatose, chacun des nodules peut avoir une structure analogue à celle des nodules de plus grande taille. Parfois, cependant, elle est très proche de celle d'un îlot normal. Elle se distingue d'une simple hyperplasie par la taille plus volumineuse des cellules, la condensation collagène périphérique, par la colorabilité différente des cellules. Enfin, certains nodules volumineux peuvent avoir une architecture polymorphe où les différents aspects structuraux s'intriquent pour donner un aspect presque carcinoïde.

LE STROMA est plus souvent lâche, et très vasculaire. Les axes conjonctivo-vasculaires des lacunes sanguines pénètrent

et entourent les cordons cellulaires. Au contact de ces éléments vasculaires, les cellules s'agencent régulièrement en palissade. Cette richesse vasculaire conditionne la plus ou moins grande imprégnation des tumeurs en artériographie.

Parfois, le stroma est fibreux et hyalin, peu vasculaire. Il entoure, dissocie, voire mutile les massifs tumoraux. Là encore, bien que moins vasculaires, les cellules tumorales prennent à son contact le même agencement régulier.

CRITERES DE MALIGNITE

Les critères de malignité des tumeurs langerhansiennes sont difficiles à établir. A côté des "formes bénignes" d'architecture régulière, bien limitées par une capsule nette, sans destruction vasculaire, sans anomalie nucléaire, ni mitose anormale et des formes malignes avec envahissement régional et lymphatique ou métastases, FRANTZ (158) et plusieurs auteurs à sa suite ont individualisé des formes suspectes ou intermédiaires.

La suspicion peut naître d'un certain nombre de faits cyto-histologiques, dont aucun n'est formel. Il peut s'agir :

- du caractère très polymorphe de la tumeur avec un stroma très scléreux,
- de signes d'invasion locale du pancréas péritumoral en sachant que l'absence de capsule ne correspond pas forcément à une infiltration tumorale. Cette infiltration doit être franche pour être retenue, et ne doit pas être confondue avec une éventuelle différenciation des cellules endocrines à partir des canaux et des acini.

Notons que FLOQUET (56) signale sur 88 tumeurs bénignes des aspects d'envahissement local 18 fois (21 %)

- au sein de la tumeur , il y peut y avoir un envahissement des vaisseaux, mais son appréciation peut être difficile dans ces tumeurs richement vascularisées,

- il peut exister encore une infiltration nerveuse par des cellules tumorales. Celle-ci est signalée 2 fois dans la littérature d'après FLOQUET. Elle a été constatée dans notre observation N° 2. L'envahissement des vaisseaux lymphatiques enfin, rare, est certainement un meilleur élément en faveur de la malignité.

Les caractères cytologiques, qui traduisent habituellement la malignité, sont peu significatifs.

Mais, en définitive, seule, la présence de métastases est un critère formel de malignité, à condition de ne pas les confondre avec des localisations ectopiques. Ces métastases sont essentiellement ganglionnaires et hépatiques. Les ganglions envahis sont essentiellement ceux qui drainent la circulation lymphatique pancréatique. Ils sont peu nombreux et de petit volume, ils apparaissent volontiers précocement alors qu'il n'y a pas encore de tumeur pancréatique palpable (observation N° 4 et 5). Les métastases hépatiques sont aussi très fréquentes (notre observation N° 7).

La classification de FRANTZ n'est pas à l'abri des critiques et garde un intérêt limité quand on sait l'absence de corrélation constante entre l'aspect morphologique de ces tumeurs et leur degré d'évolutivité.

En effet, des tumeurs d'aspect bénin peuvent s'accompagner de métastases. Des formes considérées comme suspectes ne récidiveront pas après un long laps de temps. On sait aussi la lenteur évolutive de certaines tumeurs authentiquement malignes. C'est en définitive, bien souvent l'évolution qui permet, seule, de fixer le pronostic de ces tumeurs à la malignité plus ou moins atténuée.

Cependant l'incidence de la malignité varie selon le type tumoral. Elle est ainsi très différente dans le syndrome de Zollinger Ellison où les tumeurs sont malignes trois fois sur 5 dans la série de ELLISON et WILSON (53), dans 51,9 et 53 % des cas dans les observations colligées respectivement

par JULIEN (94) et FLOQUET (56). C'est le fait de trois de nos observations (N° 4, 5 et).

A l'inverse, les tumeurs hypoglycémiantes sont plus rarement malignes : 8 % des cas pour FRANTZ et pour HOWARD, qui ne retiennent ici que les tumeurs à malignité prouvée par l'existence de métastases. Si l'on inclut les "tumeurs suspectes" ces chiffres s'élèvent à 24 % pour FLOQUET , 28 % pour HOWARD.

L'HISTOCHIMIE et la MICROSCOPIE ELECTRONIQUE concourrent à dégager l'existence de faits morphologiques qui diffèrent selon le type fonctionnel des tumeurs.

L'HISTOCHIMIE.

Certaines techniques histochimiques à visée discriminative ont déçu.

Ainsi, l'étude HISTOENZYMOLOGIQUE de réalisation et d'interprétation difficile apporte peu d'éléments décisifs par l'identification de la lignée cellulaire. E. MARTIN et F.POTET ont étudié notamment 3 "insulinomes" et 3 "gastrinomes". Ils ont mis en évidence dans les tumeurs et les îlots de Langerhans non tumoraux des 3 syndromes de Zollinger Ellison différents enzymes : lactico-déshydrogénase, G.6.P.D., 3 phosphoglycéraldéhyde, N.A.D.H. réductase, phosphatases alcalines, AT pase. Cette dernière enzyme n'existe que dans la tumeur. Dans les cas d'insulinome, l'existence d'une phosphatase acide abondante et l'absence de G6PD ont été les seules différences notables.

De la même façon, SCHMIDT (212) a montré la richesse des tumeurs de Zollinger Ellison en alpha glycéro-phosphate enzyme dont PEARSE a souligné la grande activité dans les cellules sécrétant des polypeptides.

LA COLORATION DES GRAISSES est peut-être plus intéressante. Ainsi E. MARTIN et F. POTET, toujours, ont étudié un certain nombre de tumeurs après recueil dans du formol neutre froid et coloration par le Soudan III et par le noir Soudan B.

Les tumeurs, qui ont fait l'objet de cette étude, étaient 22 gastrinomes, 8 insulinomes, 7 carcinoïdes et diverses tumeurs comprenant des adénomes parathyroïdiens, phéochromocytomes, corticosurrénalomes, cancers pancréatiques exocrines.

19 des 22 tumeurs de Zollinger Ellison contenaient des lipides sous forme de petites granulations ou de petites mottes dans le cytoplasme de presque toutes les cellules. Ces lipides étaient composés d'acides gras libres et de graises neutres.

Si cette présence de graisses n'est pas spécifique, puisque constatée au sein d'autres tumeurs étudiées (notamment 2 carcinoïdes sur 7), il faut souligner qu'aucun des 8 insulinomes ne contenait de lipides.

Mais il existe des colorations histochimiques plus spécifiques. Nous avons déjà vu qu'elles permettent de caractériser au sein du tissu pancréatique normal différents types cellulaires (B, Dou A1, A2). Qu'en est -il dans les processus tumoraux ?

- Les INSULINOMES. Ils sont caractérisés par une prolifération de cellules béta. Cette cellule se caractérise par une négativité de la réaction d'argentation de MASSON qui la différencie théoriquement d'une tumeur carcinoïde fonctionnelle. Elle est surtout identifiée par la réaction à la fuchsine-paraldéhyde et à l'isocyanine. Elle l'est parfois facilement lorsque la tumeur contient une grande quantité de granulations violettes réparties régulièrement au pôle vasculaire de toutes les cellules. Ces granulations donnent un aspect de liséré qui souligne les contours de rubans ou de cordons. Les granulations, parfois, sont plus inégalement réparties d'une cellule à l'autre sans polarité sécrétoire franche. Mais certaines tumeurs sont très pauvres en granulations colorées voire complètement dépourvues. On comprend alors la difficulté du diagnostic. Notons encore la possibilité au sein de la même tumeur de plusieurs types cellulaires qui peuvent être intriqués. Ainsi dans notre observation N° 3, des cellules alpha 1 s'associaient aux cellules béta.

- LES"GASTRINOMES","les GLUCAGONOMES", les TUMEURS du SYNDROME DE VERNER ET MORRISON sont des tumeurs à cellules non béta, caractérisées par, outre la négativité de l'argentation de MASSON, la négativité de la coloration par la fuchsine paraldéhyde.

Les tumeurs du syndrome de Zollinger Ellison sont constituées par une prolifération de cellules non béta que l'on tend à assimiler actuellement avec de plus en plus de certitude aux cellules A1. Un des arguments les plus récents en faveur de cela est la mise en évidence de gastrine au niveau d'îlots de Langerhans chez des sujets normaux en faible quantité, il est vrai.

Ainsi que les cellules A1 normales, les cellules tumorales dans leur aspect le plus caractéristique sont riches en granulations argyrophiles mises en évidence par la réaction de Hellman-Hellerström (argentation après fixation ou post-fixation en liquide de BOUIN).

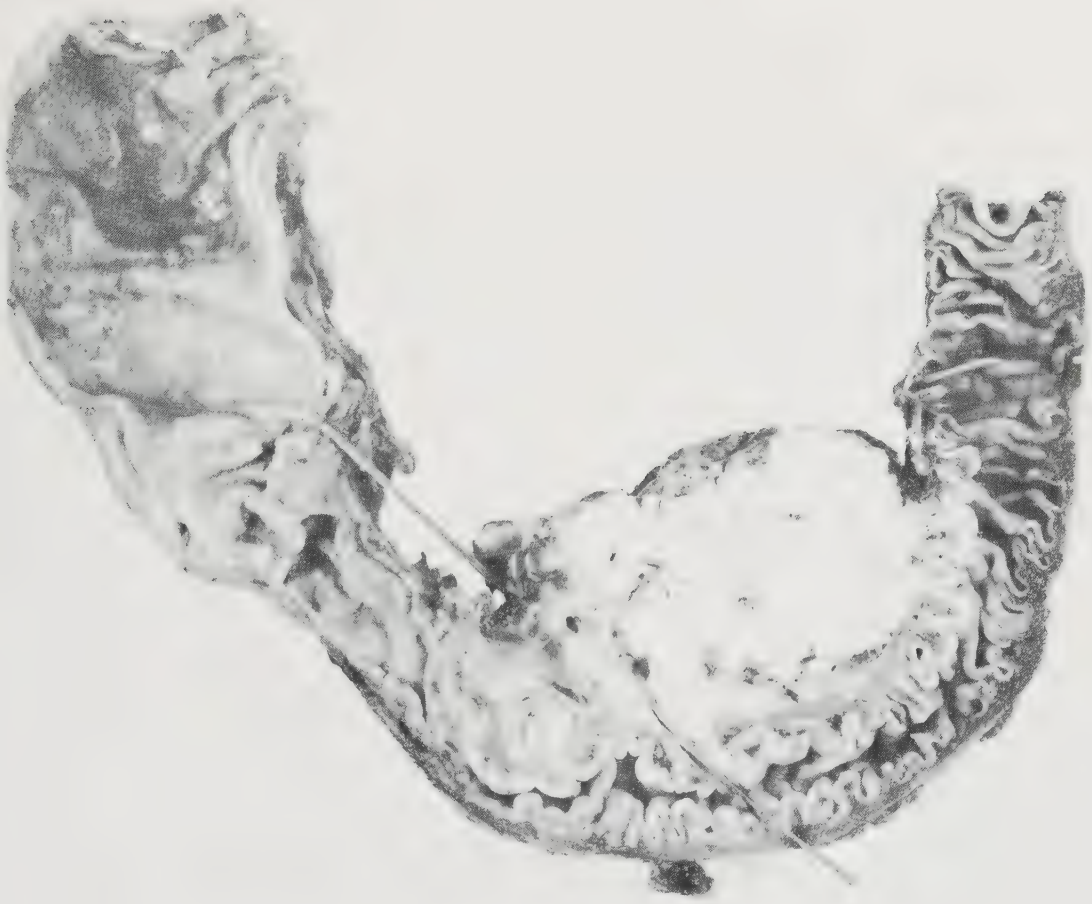
Les cellules A2 des glucagonomes ne sont pas argyrophiles après cette coloration.

Toutes ces colorations histochimiques peuvent être négatives au niveau des tumeurs, alors qu'elles sont positives au niveau du tissu péri-tumoral. Diverses explications ont été avancées à propos des insulinomes par divers auteurs : FRANTZ (58), LEGER, SENDRAIL (163) et MARTIN (123):

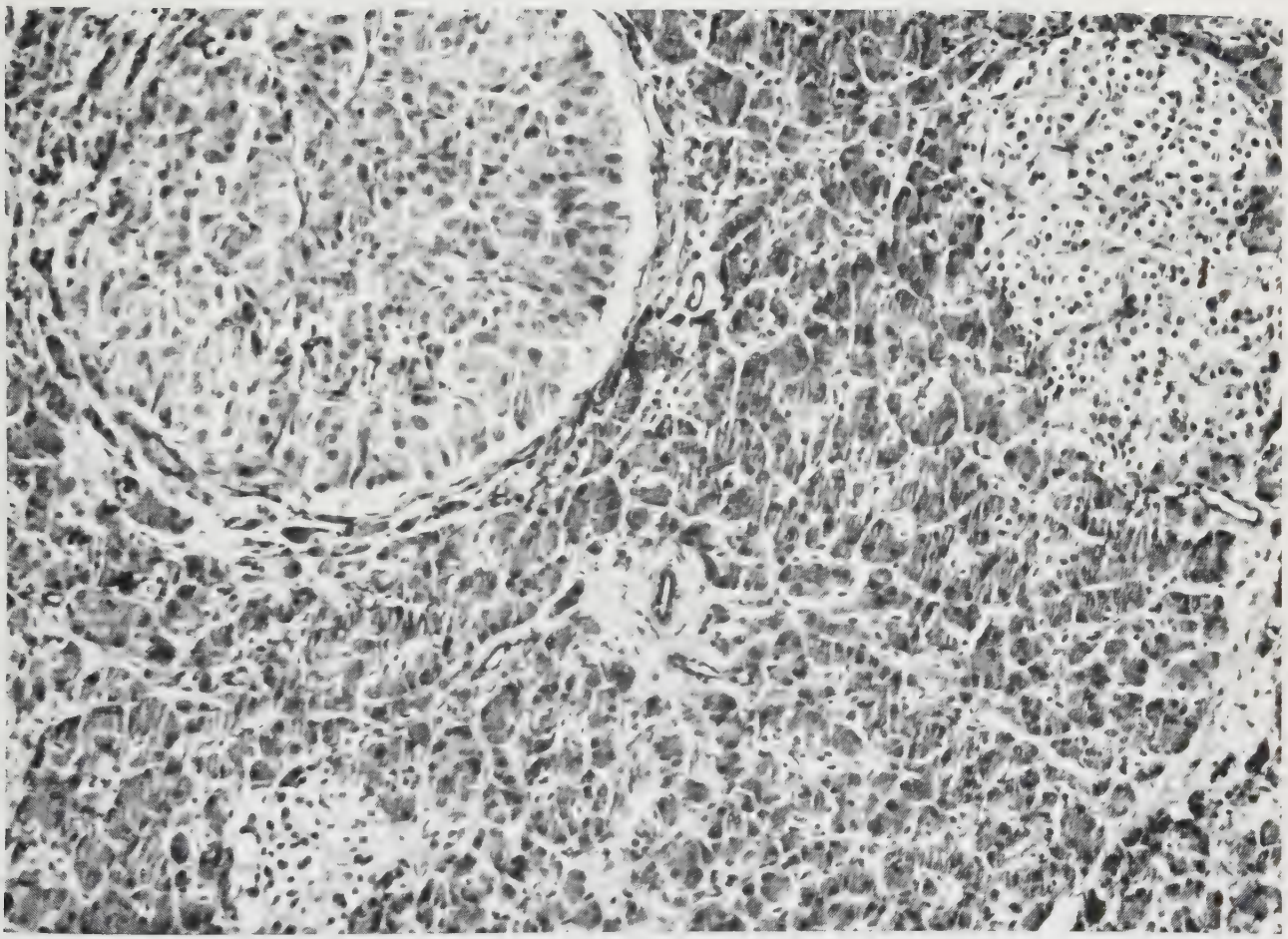
- l'absence de coloration serait due à une fixation trop tardive des pièces opératoires. Mais E. MARTIN fait état d'observations de polyadénomatoses où tous les nodules fixés dans les mêmes conditions présenteraient des différences de charges en granulations, les unes par rapport aux autres,

- FRANTZ considére que plus la tumeur a une activité insulinique forte, moins elle contient de granulations car elle serait rapidement excrétée,

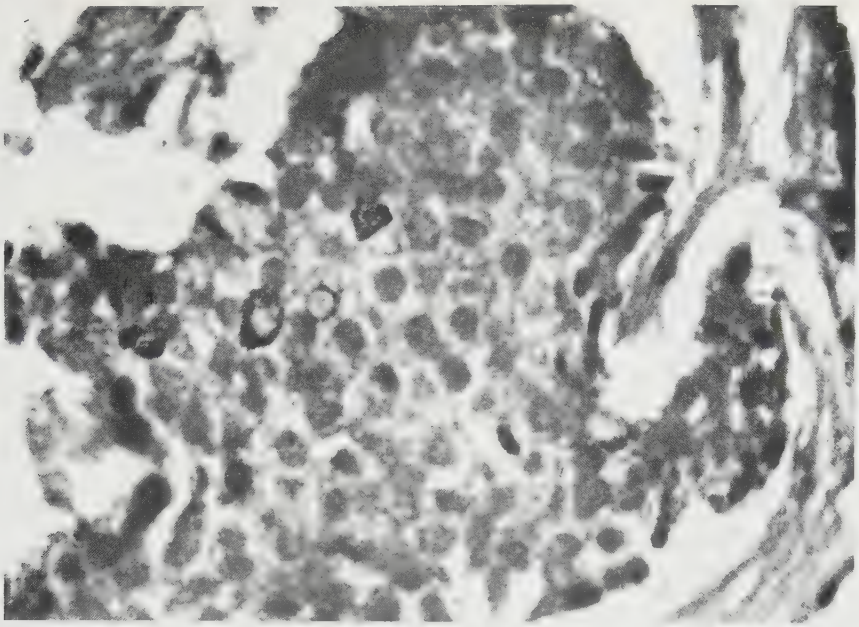
- pour BENCOSME, les cellules tumorales devraient leur diversité à la succession de stades différents en cours de leur évolution sécrétoire. Les cellules sans granulation ou avec peu de granulations correspondent aux cellules nou-



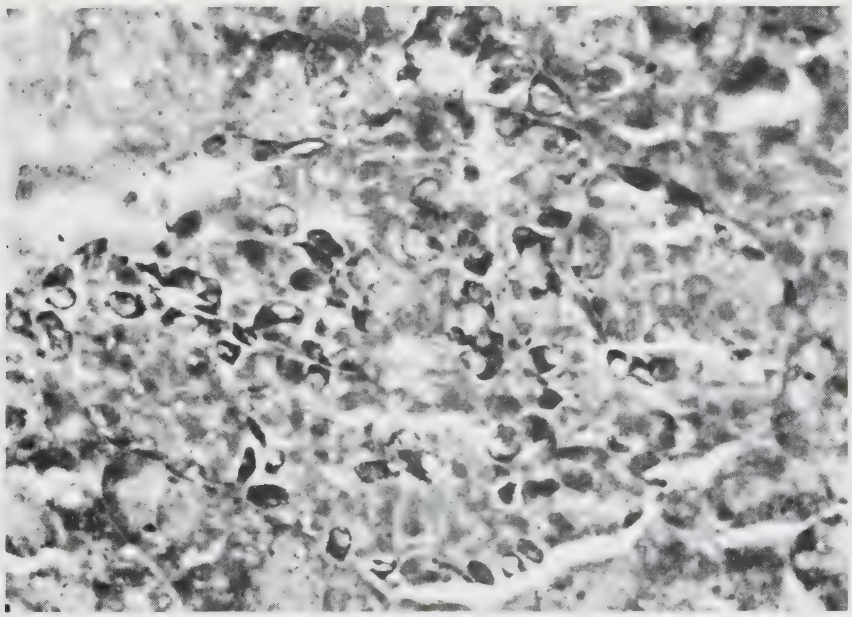
Tumeur polylobée blanchâtre occupant presque toute la totalité du pancréas (Observation N° 11)



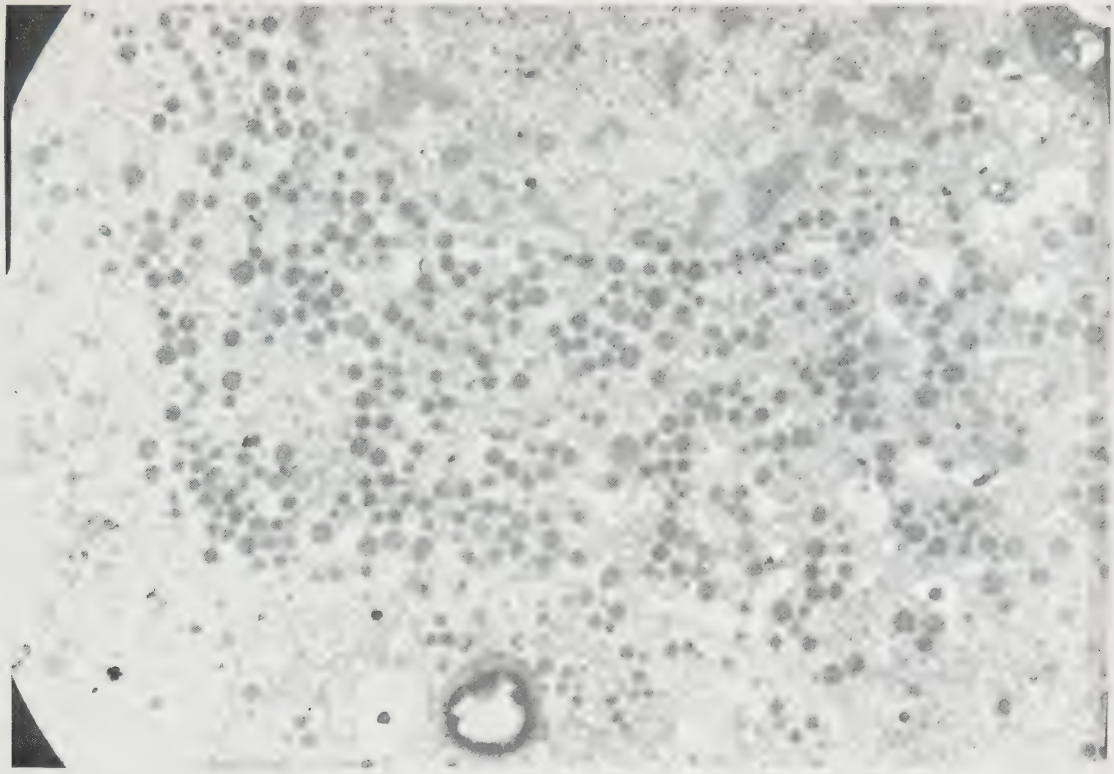
Polymicroadénomatose hypoglycémiante
Présence d'un nodule microadénomateux encapsulé à grandes cellules grises et dont la structure se différencie nettement des îlots normaux dont un est légèrement hyperplasique.



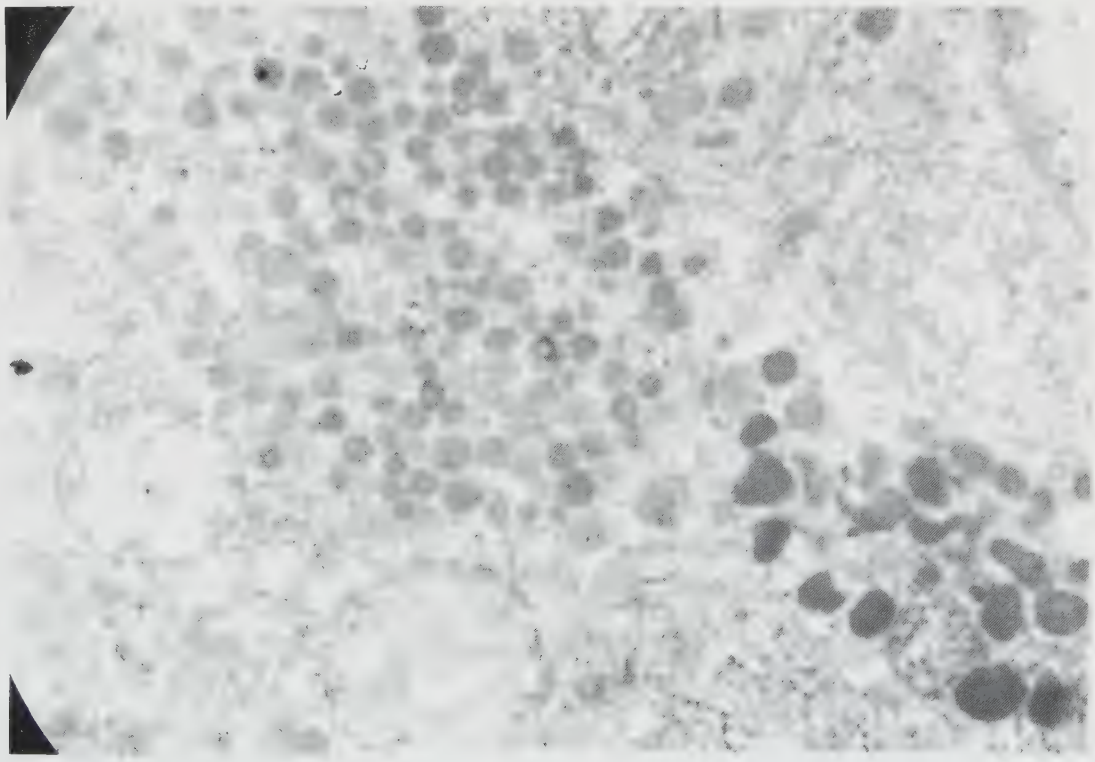
Z.E. coloration de Hellmann - présence dans la tumeur de quelques cellules bourrées de granulations noires témoignant de la nature probablement A1 de la tumeur



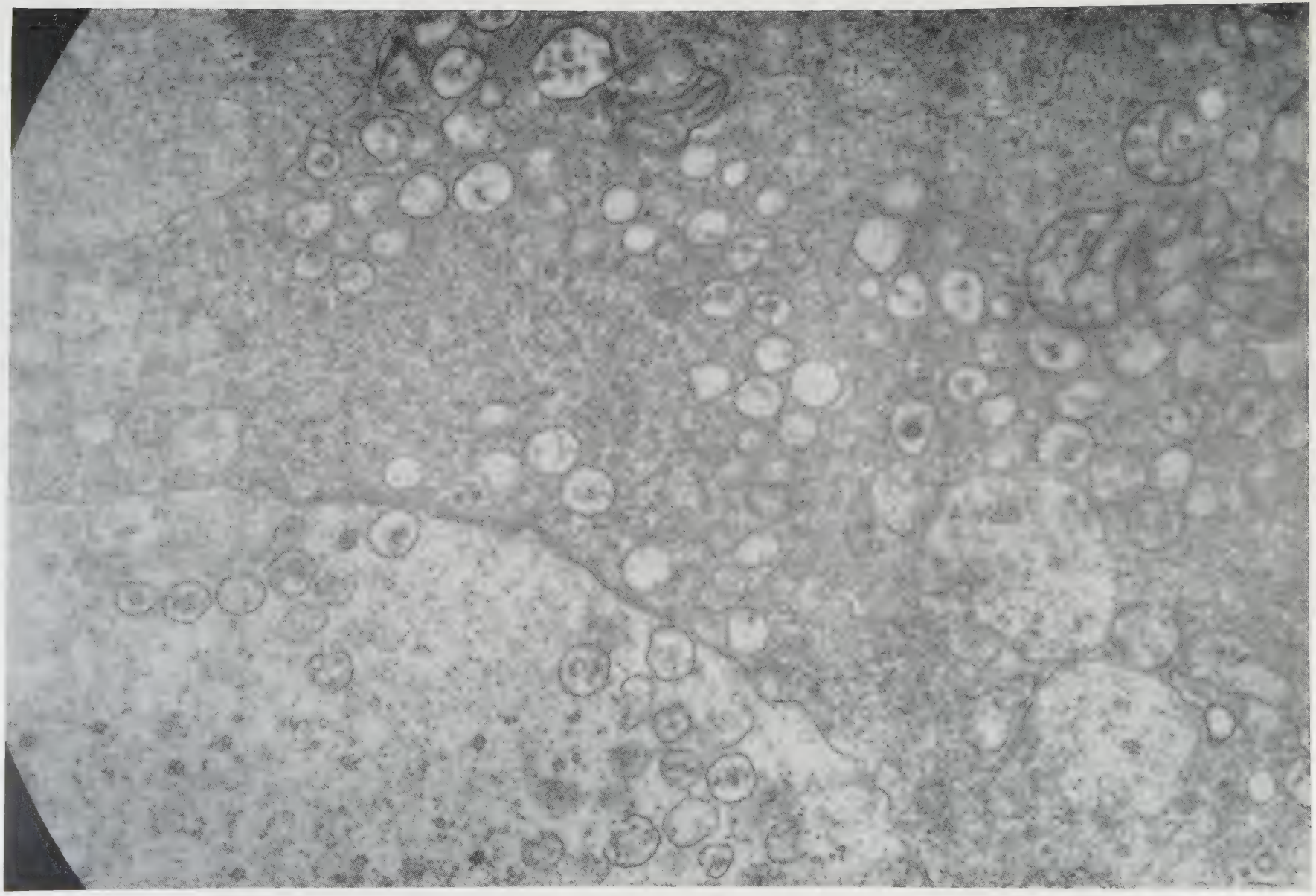
Ilots de Langerhans dans le pancréas non tumoral. Coloration de Hellmann - augmentation franche du pourcentage de cellules A1 bourrées de granulations noires.



Tumeur de Z.E. - fixation glutaraldéhyde-acide osmique - coloration acétate d'uranyle-plomb - grossissement 6 000 - une cellule présentant à un de ses pôles de nombreuses granulations denses de taille légèrement variable sans condensation cristalline et ayant une morphologie très proche des granulations de la cellule A2 ou A du pancréas normal.



Même tumeur - même technique - grossissement 12 000 - cellule contenant des granulations arrondies encapsulées , peu denses, assez homogènes, ayant une morphologie proche des granulations α1 ou D. Dans la même cellule existe un groupe de granulations beaucoup moins volumineuses, extrêmement denses, homogènes, encapsulées, et de forme très variable, ressemblant à des granulations de tumeurs carcinoïdes vraies.



Une cellule avec nombreuses granulations claires encapsulées correspondant vraisemblablement à des granulations α_1 atypiques.

vellement formées, par dédifférenciation canalaire, les granulations n'apparaissent qu'après un certain stade de maturité.

- Pour d'autres auteurs, enfin , notamment, SENDRAIL (163) les tumeurs sont constituées par des cellules tumorales qui ne sont qu'une "caricature de la cellule homologue d'un îlot de Langerhans et leur sécrétion une caricature d'insuline".

Nous reviendrons sur ce point. Mais il est certain que les modifications de la cellule tumorale par rapport à la cellule initiale sont suffisamment profondes pour expliquer les défaillances des colorations histochimiques.

LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE apporte théoriquement une contribution importante à l'identification des cellules tumorales (A1, A2, B) notamment grâce aux colorations avec l'argent méthanamine après oxydation périodique et l'imprégnation par le NO3Ag en solution aqueuse. L'étude de la morphologie des grains de sécrétion et de leur imprégnation argentinique est capitale. Dans un grand nombre de cas, ils peuvent être caractérisés avec certitude quelque soit leur abondance et leur maturité (POTET et coll, THIERY et BADER).Nous verrons plus loin que l'aspect des granules n'est pas toujours aussi systématisé. Un certain nombre de nos observations ont fait l'objet d'une étude ultrastructurale (observations N° 4,5, 6, 8, 10)

Les insulinomes : deux types de cellules sont retrouvés au sein de cette tumeur, les unes au cytoplasme clair, et au noyau peu dense, les autres au cytoplasme sombre et au noyau plus dense. Ces deux types de cellules très dissemblables semblent appartenir à deux types cellulaires distincts. Les cellules claires semblent correspondre en microscopie optique aux cellules qui prennent le plus facilement la fuschine -paraldéhyde. Cependant, ils élaborent tous deux des grains de sécrétion de deux sortes dont les aspects sont superposables à ceux des grains matures et immatures décrits au niveau de la cellule

béta normale. Les grains matures formés de cristaux rectangulaires très denses au milieu de vacuoles claires sont moins nombreux dans les cellules tumorales que les grains immatures à l'inverse de ce qui existe dans les îlots de langerhans normaux. L'argent-méthamine peut rendre de grand service pour identifier les cellules même lorsque les grains sont immatures. L'absence totale de grains est exceptionnelle.

Les tumeurs insulaires avec syndrome de Zollinger Ellison ont fait l'objet d'études ultrastructurales multiples - (THIERY et BADER, GREIDER , BENCOSME). THIERY et BADER, en 1967, les ont classées en plusieurs groupes::

1° Les tumeurs à population homogène de type A1. Ces tumeurs sont formées de cellules A1 tout à fait superposables par leur morphologie et leur argyrophilie à celles des îlots de Langerhans normaux. Elles sont organisées en travées, et disposées autour d'espaces lacunaires. Le pôle sécrétoire est dirigé généralement vers ces espaces,

2° Les tumeurs à population homogène de type A1 très modifié. Ces tumeurs sont ici constituées de cellules plus ou moins différentes morphologiquement de cellules A1 normales. Il est cependant possible de les rattacher à ces dernières par l'aspect de leur granulation, qui reste caractéristique. Les cellules sont en effet de grande taille. Le noyau est souvent volumineux, à contour irrégulier, avec un nucléole monstrueux et une chromatine finement dispersée. Les grains de sécrétion sont localisés à la périphérie de la cellule, parfois dispersés dans tout le cytoplasme,

3° Les tumeurs à population cellulaire hétérogène avec prédominance de cellules A1. Dans ces tumeurs, à côté des cellules A1, on trouve des plages formées de cellule à cytoplasme riche en mithochondries ou à cytoplasme vacuolaire. Ces cellules délimitent aussi des espaces lacunaires. On ignore la signification de ces cellules. Cependant les cellules A1 sont bien caractérisées après imprégnation au nitrate d'argent en solution aqueuse. Les cellules béta ou alpha 2 * peuvent être parfois rencontrées au sein de la tumeur (respectivement dans nos observations 3 et 5).

* L'existence de plusieurs types de cellules langerhansiennes au sein de certains adénomes ou tumeurs laisse planer certaines inconnues sur les corrélations histophysiologiques.

Les glucagonomes sont constitués par des cellules A2 qui ne prennent pas les colorations argentiques. Leurs granulations ont un moment été considérées comme étant plus claires et moins denses que les cellules A1. Il est reconnu maintenant que les cellules dont les granulations sont plus claires correspondent aux cellules A1. C'est l'avis actuel de BADER et THIERY (non publié), de SOLCIA et CAVALLERC, de CREUTZFELD, de Mac GUIGAN, de E. MARTIN.

En fait, si la valeur de l'aspect morphologique des grains de sécrétion est souvent grande pour identifier les cellules, l'aspect des grains est loin d'être aussi systématisé au sein des tumeurs langerhansiennes.

En effet, ces grains peuvent varier de taille, de forme, de densité au sein de la même cellule ou d'une cellule à l'autre. CREUTZFELD au Symposium d'ERLANGEN (212) a rapporté des observations ultrastructurales de syndrome de Zollinger Ellison qui illustrent ce fait . Dans son cas N°1, il note ainsi au sein des cellules correspondant au type A1 des granules de densité variable par leur taille et par leur densité. Il note cependant que si ces granules sont en moyenne plus clairs que ceux de la cellule normale, il existe tous les intermédiaires entre le granule à densité assez prononcée et le granule clair à petit contenu granuleux, qui a l'aspect de vacuole.

De telles cellules ne sont pas observées normalement chez l'homme et ressemblent pour CREUTZFELD aux cellules G de la muqueuse gastrique. Elles partagent avec ces dernières cellules l'absence de positivité à la réaction de Davenport (réaction de Hellman modifiée).

VASSALO et coll. (188) ont décrit de la même façon une tumeur à gastrine où les grains sont de taille inégale, et d'osmiophilie variable (obs. N° 1) et une autre où les granules de petite taille (0,150 µ en moyenne) ne peuvent être rapprochés sur le plan structural des granules d'aucunes cellules non tumorales A, B, ou pylorique G en particulier.

Encore une fois, il faut considérer qu ces différences morphologiques possibles des grains de sécrétion sont à mettre essentiellement sur le compte de la nature tumorale de la cellule à laquelle ils appartiennent. On sait aussi que la sécrétion de ces cellules tumorales n'est pas forcément tout à fait superposable à celle des tumeurs insulaires normales dontelles sont issues. Si l'observation par SUSUKI et MATSUYAMA au sein d'une tumeur produisant de l'insuline de petits granules est insolite, il n'en reste pas moins que dans un certain nombre de cas , l'identification des grains de sécrétion en microscopie électronique est loin d'être aussi simple que l'on avait cru.

La tâche de l'anatomopathologiste est encore compliquée par le caractère critiquable des techniques d'argentation dont on tend à remettre en cause de plus en plus actuellement la spécificité.

PROBLEME DE L'HYPERSECRETION HORMONALE
LIMITES DU SYNDROME TUMORAL

Nous avons vu que dans un certain nombre de cas, alors qu'il existe un syndrome clinique et biologique qui évoque une tumeur langerhansienne sécrétante, l'exploration minitieuse lors de l'intervention peut être négative même après l'examen en microscopie du tissu pancréatique, celui-ci ne met pas en évidence de micro-adénomes : deux de nos observations de "syndrome de Zollinger Ellison" en sont l'illustration (N° 9 et 10).

Au cours du syndrome de Zollinger Ellison, les hyperplasies des îlots insulaires seules, sans tumeur, ont été rapportées. Ainsi ELLISON et WILSON (53) les signalent dans 10 % des cas de leurs observations. Elles font aussi l'objet de publications de DEJODE, de MARINETTI (in 87), de HIGHT (87), de BROWN (27). BONFILS, lui, note une hyperplasie de type alpha 1, 10 fois sur 41 malades porteurs d'un syndrome évocateur de Zollinger Ellison (23).

Mais qu'en est -il d'abord de l'hyperplasie insulaire ?

Il s'agit d'un diagnostic histologique. Son autonomie et sa valeur pathologique sont discutables ou du moins di difficiles à apprécier. MARTIN et POTET (121) accordent de la valeur aux trois constatations suivantes : augmentation du nombre des îlots (polynésie), augmentation de taille des îlots (macronésie), inversion franche du rapport des éléments alpha et béta appréciée sur coloration élective. Une seule de ces modifications n'ayant pas de valeur formelle. Certains auteurs (27, 148, 186) ont souligné la fréquence des aspects associés de néoformation des îlots à partir des ductules et des tubules pancréatiques ("nesidioblastosis"). BLOODWORTH (in 87) a décrit enfin au sein de ces îlots un aspect serré des cordons cellulaires. Il faut souligner que les notions d'augmentation de taille des îlots sont parfois difficiles à

définir; discutable au-desus de 250 μ, elle ne l'est plus au-delà de 500 μ. Plus délicate encore est l'appréciation du nombre des îlots qui varie selon la partie du pancréas examiné.

A côté, voire en l'absence d'hyperplasie insulaire proprement dite, on a pu parler d'hyperplasie de type alpha 1. Cette notion découle notamment des travaux de POTET et MARTIN concernant la numération des cellules insulaires au niveau du tissu péritumoral après caractérisation élective. En effet, ces auteurs ont montré l'existence au cours du syndrome de Zollinger Ellison d'une élévation du pourcentage des cellules alpha 1 qui peut atteindre 30 à 35 %, ceci parallèlement à une diminution des cellules béta. Ce pourcentage apparait significatif quand on sait que celui des cellules alpha dans les îlots de Langerhans normaux oscille entre 8 et 15 % (33, 122), chez nos malades nº 9 et 10; on trouve dans les îlots, par ailleurs non hypertrophiés, respectivement 19,5 % et 23 % de cellules alpha 1. Dans l'observation N° 12, que nous rapportons ci-dessous, il existait une hyperplasie mixte d'interprétation difficile dans la queue du pancréas :

> Mr DAU... Gaston, 56 ans, lors de son hospitalisation en février 1968 raconte l'histoire d'un syndrome gastrooesophagien de longue date avec reflux et depuis deux ans d'une diarrhée avec 4 à 5 selles abondantes, qui s'accompagne d'une altération de l'état général (perte de 17 kg). Des radiographies, pratiquées à l'occasion de vomissements acides, ont montré en décembre 1967 l'existence d'une hypersécrétion gastrique à jeûn, un aspect de duodéno-jéjunite avec une suspicion d'ulcère au niveau de l'angle de Treitz.
>
> Lors de l'hospitalisation, la suspicion de syndrome de Zollinger Ellison sera étayée par le chimisme, qui montre une forte concentration en acide libre à jeûn 116 mEq, un débit horaire à 9,6 mEq, qui s'élève à 38,7 mEq après stimulation, le K25 est abaissé à 20. Le test au PSU est positif. Par ailleurs, un dosage des 5 HIAA est très perturbé à 32 mg/24 h.
>
> Une artériographie pratiquée à la recherche d'une tumeur insulaire est négative.
>
> L'intervention sera décidée le 26 Mars 1968 (Pr MOREAUX) ; celle-ci ne mettra pas en évidence de tumeur pancréatique ou duodénale, ni de ganglions. Elle note seulement des parois duodénales et jéjunales épaissies. Une gastrectomie totale et une pancréatectomie gauche seront pratiquées.
>
> Examen histologique (Docteur MARCHE). Il montre au niveau de l'estomac une hyperplasie des cellules bordantes, au niveau du fundus, elles restent très nombreuses jusqu'au pylore. Le pancréas, prélevé, a

été coupé en tranches minces : dans l'ensemble, la lobulation de l'organe est respectée. Les acini pancréatiques sont réguliers et les canaux excréteurs bien différenciés. Sur deux lames, existent des lésions un peu particulières :

- sur la première, autour d'un canal excréto-pancréatique, bien différencié, périphérique, un peu dilaté, existe une réaction scléreuse, au niveau de laquelle on voit une véritable prolifération d'îlots de Langerhans. Ces îlots sont juxtaposés, arrondis, de taille inégale et variable. Sur les colorations par la fuschine-paraldéhyde, on constate que ces îlots comportent une très forte proportion de cellules insulinogènes.

- sur la seconde, existe également en périphérie, une petite zone d'amputation scléreuse au niveau de laquelle le tissu pancréatique est remplacé par des tubes glandulaires. Ceux-ci sont limités par des cellules cubiques indemnes d'anomalies nucléo-cytoplasmiques suspectes. Entre ces tubes glandulaires persistent quelques îlots de Langerhans. Sur les colorations par la fuschine-paraldéhyde, aucune des cellules tubulaires n'est colorée,

- sur les autres coupes du pancréas, on constate que les îlots de Langerhans sont nombreux, inégaux, et toujours riches en cellules béta.

Au total, il existe une hyperplasie des îlots de Langerhans, mais on note que cette hyperplasie semble porter aussi bien sur les cellules insulinogènes que sur les autres cellules (cellule alpha 1 : 16,5 %), et qu'il n' a pas été vu sur les coupes de tumeur à cellules non béta. En ce qui concerne la petite tumeur canalaire et scléreuse, une interprétation définitive reste à donner : s'agit-il d'une dédifférenciation du pancréas exocrine ?, d'une dédifférenciation canalaire des îlots de Langerhans ? Dans ce cas, les cellules bordant les tubes pourraient être des cellules de type alpha.
Au niveau du jéjunum, il existe un aspet de jéjunite interstitielle. L'appendice est le siège d'une inflammation chronique oblitérante.

Les suites opératoires seront satisfaisantes.

Cette augmentation du taux des cellules A1 permet-elle de soutenir ou d'infirmer le diagnostic de Zollinger-Ellison ? E. MARTIN et F. POTET (122), GUILLARD (79) ne le pensent pas dans l'état actuel de nos connaissances.

En effet, un certain nombre d'inconnues demeure :

- du fait du nombre insuffisant de numération témoin dans le pancréas normal,

- de l'inconstance de l'hyperplasie alpha 1 au cours du syndrome de Zollinger Ellison,

- de la possibilité d'une hyperplasie alpha 1 en association avec des tumeurs hypoglycémiantes (SENDRAIL).

Il faudrait être enfin certain de l'absence de structure tumorale ou adénomateuse au niveau de la tête du pancréas. Pour cela, il serait nécessaire de procéder à l'examen de la coupe ultrasérié de l'ensemble du pancréas ou du duodénum. De telles observations n'ont pas été rapportées (79).

TUMEUR INSULAIRE
ET ADENOMATOSE PLURI ENDOCRINIENNE (A.P.E.)

L'incidence des tumeurs insulaires au cours de l'A.P.E. est grande. Elle est de 20 % à 25 % au cours des tumeurs ulcérigènes (Zollinger-Ellison) et diarrhéogènes (syndrome de Verner et Morrison). Elle est de 15 % pour les tumeurs hypoglycémiantes. Quatre observations de "glucagonomes" s'intègrent enfin à ce cadre. Ce fait intéressant nous conduit à faire un rappel de cette affection et de discuter certains points.

L'A.P.E. ou syndrome de Wermer se définit comme une affection souvent familiale et héréditaire se caractérisant chez le même sujet par un processus prolifératif hyperplasique ou tumoral, bénin ou malin, généralement hyperfonctionnel développé à partir d'au moins 2 glandes endocrines non reliées entre elles par des interactions évidentes.

Les premières descriptions de cette affection furent autopsiques. ERDHEIM découvre en 1903 chez une acromégale une hyperplasie des parathyroïdes qui s'associe à un adénome hypophysaire. LLOYD, en 1929, individualise ce syndrome d'adénomatose polyendocrinienne. Les premières descriptions cliniques sont le fait de ROSSIER en 1939, de SHELBURNE en 1945. Mais il appartient à UNDERDAHL (182), en 1953 et surtout à WERNER (196) et à MOLDAWER (130) en 1954 de souligner le caractère familial de cette affection. WERNER met en outre l'accent sur la fréquence de la maladie ulcéreuse. En 1955, la description par ZOLLINGER et ELLISON de tumeurs pancréatiques ulcérigènes apporte au syndrome de Wermer un éclairage complémentaire. DANOWSKY (43) en 1962 fait une revue générale sur 134 cas. En France, il faut citer le travail récent de DERCT (49) puis celui de CROISIER (39) en 1971 (revue générale de 169 cas) auquel nous ferons de larges emprunts.

Cette affection s'observe avec une fréquence à peu près égale chez l'homme et chez la femme. Elle est découverte à tout âge, mais avec une particulière fréquence cependant à la troisième et à la quatrième décades. Toutes les glandes peuvent être atteintes : les parathyroïdes (87,5 %), le pancréas (84 %), l'hypophyse (50,8 %) mais aussi les corticosurrénales (41,4 %), la thyroïde (26,6 %), le tissu entérochromaffine (5,3 %). Les atteintes endocriniennes concernent deux glandes chez le même malade dans 36 % des cas, trois glandes dans 36 % également, quatre dans 23 %, cinq dans 5 %. Il faut dire en outre qu'au sein de la même glande (pancréas, hypophyse), il peut exister une prolifération de deux lignées cellulaires à sécrétions différentes.

Il est habituel de souligner le caractère histologiquement bénin de ces formations. En réalité, tous les intermédiaires sont possibles de l'hyperplasie simple aux formes adénomateuses jusqu'à la tumeur maligne.

SYMPTOMATOLOGIE.

Elle dépend en fait du type des glandes en cause, de leur caractère sécrétant ou non. Deux points peuvent être soulignés au cours des adénomes multiples : si les différentes atteintes glandulaires peuvent s'exprimer cliniquement ou biologiquement de façon concomitante , elles peuvent aussi se succéder dans le temps avec des intervalles libres parfois assez longs (7 ans et 37 ans chez deux malades de HUIZENGA -92-). Il peut aussi arriver que la sécrétion d'un adénome soit masquée par une sécrétion d'expressivité contraire. Ainsi, une hypoglycémie peut être masquée chez un malade porteur d'un adénome hypophysaire éosinophile, l'hypercalcémie d'un hyperparathyroïdisme peut manquer du fait de l'existence d'une diarrhée au cours d'un syndrome de Zollinger Ellison.

En définitive, la maladie ulcéreuse (59 %), l'hypoglycémie (26 %), l'acromégalie (16 %) sont les manifestations cliniques les plus fréquentes de l'A.P.E.

Les manifestations cliniques sont fonction des différentes localisations de l'adénomatose poly-endocrinienne, que nous allons envisager ci-dessous :

L'atteinte parathyroïdienne.

C'est l'atteinte la plus fréquente. Elle est retrouvée 148 fois sur les 169 observations colligées par CROISIER. Elle est cependant le plus souvent asymptomatique (70 % des cas).

Les manifestations cliniques, lorsqu'elles existent, sont essentiellement rénales. Il s'agit aussi de coliques néphrétiques, parfois même de néphrocalcinose. L'ostéose fibro-kystique est rare (6,7 %). Elle est alors découverte le plus souvent lors d'examens systématiques. Les crises d'hypercalcémie aigue sont exceptionnelles.

Sur le plan biologique, le diagnostic repose essentiellement sur:

- l'hypercalcémie, qui atteint 120, 130 voire 150 mg/l. Elle peut n'être pas rencontrée car intermittente ; chez notre malade, elle n'a été constatée qu'une seule fois à 115 mg.
- l'hypophosphorémie abaissée à 20, 25 mg/l
- l'étude de la clérance rénale des phosphates et du pourcentage de leur réabsorption tubulaire qui est abaissée. Le dosage radio-immunologique de la parathormone d'intérêt certain dans l'avenir est encore le fait de laboratoires spécialisés.

La lésion anatomique est en général un adénome (91 fois sur 116). Parfois, il s'agit d'une hyperplasie soit simple, soit nodulaire, soit adénomateuse. Fait important, elle touche le plus souvent (66 % des cas) plus d'une parathyroïde. Cela oblige en cours d'intervention à ne laisser subsister que la moitié d'une parathyroïde sur les quatre afin d'éviter la récidive de l'hyperparathyroïdisme.

Ce tableau est en fait très proche de celui de l'hyperparathyroïdisme primaire familial et pur qui se transmet comme l'A.P.E. sur le même mode autosomique dominant et qui représente sans doute une forme mineure d'A.P.E. En l'absence de caractère familial par contre, l'hyperparathyroïdisme primaire pur apparait différent. L'atteinte anatomique est limitée généralement à une seule parathyroïde, les manifestations rénales sont notées avec une fréquence bien différente (86 %).

L'atteinte pancréatique, qui nous intéresse au premier chef dans ce travail, est tout aussi fréquente (39). Si la prolifération cellulaire insulaire peut concerner tous les types, c'est celle des cellules A1 gastrino-sécrétantes qui est la plus fréquente. Elle est observée dans 61,5 % des A.P.E. Quel que soit leur type cellulaire, ces tumeurs insulaires, lorsqu'elles s'intègrent au cadre des A.P.E. sont plus volontiers multiples. Ainsi les tumeurs ulcérogènes sont elles multiples dans 74 % des cas, la fréquence de la malignité tombe à 37,5 % , alors qu'elle est de 60, 65 % dans le syndrome de Zollinger Ellison.

FLOQUET dans sa thèse (56) a cherché à situer la fréquence de l'A.P.E. par rapport au nombre des tumeurs insulaires. Il apparait qu'elle est d'autant plus grande que le nombre des tumeurs est élevé.

L'ectopie de la tumeur ulcérogène est un peu plus fréquente au cours de l'A.P.E. (50 % contre 30 %).

Sur les plans clinique et biologique, la symptomatologie de ces "gastrinomes" a peu de particularité par rapport à celle déjà décrite du syndrome de Zollinger Ellison.

Les tumeurs à cellules béta sont retrouvées dans 26 % des cas d'A.P.E. Il s'agit dans 92 % de ces cas de tumeurs multiples. Ceci s'oppose à la rareté des tumeurs multiples en l'absence d'A.P.E. (8 % des cas seulement pour LAURENT -100-) En outre, ces tumeurs sont malignes dans 21 % des cas. Là encore, les expresssions clinique et biologique de ces syndromes n'ont pas de particularité.

Il en est de même de la symptomatologie des tumeurs diarrhéogènes (syndrome de Verner et Morrison) développées à partir de cellules non béta, ainsi que de celles des glucagonomes (cellules A2).

Il est à remarquer que des proliférations insulaires de type différent peuvent coexister chez le même malade au sein d'un même nodule (observation N° 3) ou de nodules différents. Elles peuvent aussi se succéder dans le temps chez le même malade (92).

Des inter-relations nombreuses et parfois mal connues existent entre ces diverses endocrinopathies, et la signification étio-pathogénique de certains éléments du tableau clinique de l'A.P.E. peut être discutée. Il en est ainsi de l'ulcère.

Ainsi la fréquence de l'ulcère digestif a été soulignée par divers auteurs au cours des tumeurs hypophysaires, de l'acromégalie, de l'hypercorticisme, des tumeurs carcinoïdes. Mais c'est surtout la responsabilité de l'hyperparathyroïdisme qui a été retenue très vite à l'égard de la maladie ulcéreuse. Cette association ulcère-hyperparathyroïdie doit être discutée. L'ulcère est retrouvé dans 12 à 17 % des cas de cette atteinte glandulaire (HELLSTROM in BLACK -19-). Le mécanisme évoqué n'est pas unique. On accuse l'action destructrice de la parathormone sur les glycoprotéines de la muqueuse gastrique. La parathormone élèverait aussi la sécrétion gastrique tant acide que pepsinique. On a aussi accusé l'hypercalcémie qui augmenterait elle aussi la sécrétion gastrique (FILLASTRE BARRERAS -11-) par le biais, semble-t-il d'une élévation de la gastrine (TRUDEAU et Mac GUIGAN in BLACK -19-).

Bien que le rôle de cet hyperparathyroïdisme dans la maladie ulcérogène soit possible, c'est bien plutôt aux tumeurs gastrino-sécrétantes pancréatiques de type A1 qu'il faut rattacher les ulcères des A.P.E. Ces ulcères s'accompagnent en effet de signes cliniques et biologiques bien particulier jamais retrouvés dans l'hyperparathyroïdisme pri-

mitif pur sporadique. Du reste, l'exérèse simple de la parathyroïde ne permet pas d'assurer la guérison de la maladie ulcéreuse, notre observation N° 6 est l'illustration de ce fait. C'est dire que l'existence d'un ulcère au cours d'une atteinte pluri-endocrinienne doit faire rechercher une localisation pancréatique. Inversement, le syndrome de Zollinger Ellison peut être considéré dans un grand nombre de cas comme une manifestation incomplète de l'A.P.E. C'est notamment l'avis de HUIZENGA (92). Celui-ci rapporte 26 observations de tumeurs langerhansiennes et note qu'associées ou non à une A.P.E. ces observations comportent des antécédents familiaux dans la totalité des cas qu'ils soient ulcéreux (50 %) endocrinien (30 %), ulcéro-endocrinien (30 %).

Des tumeurs insulino-sécrétantes avec ulcères ont été rapportées. 29 cas sur 849 (LAURENT -101-), 13 cas sur 112 (HUIZENGA). Si l'action stimulante de l'insuline sur la sécrétion gastrique est possible, si dans certaines observations un hyperinsulinisme a été mis en évidence, ces observations sont à considerer avec prudence. Sur les 13 cas de HUIZENGA, un gastrinome a été enlevé quelques années après l'exérèse d'un insulinome. Dans une autre observation, une tumeur A1 était associée à une tumeur béta. Par ailleurs, LAURENT a dénombré 16 cas d'hyperinsulinisme sur 253 cas de Zollinger Ellison. Dans notre observation N° 3 d'insulinome, au contraire, il existait 5 % de cellules A1 dans la tumeur.

Les autres atteintes glandulaires.

- Elles sont d'abord antéhypophysaires. Elles peuvent intéresser tous les types cellulaires. Parfois asymptomatiques et découvertes à l'autopsie, leur expression clinique peut être celle du processus tumoral hypophysaire lui-même : céphalées, anomalies du champ visuel, modification de la selle turcique, ou être en rapport avec les sécrétions hormonales qui apparaissent en quantité anormale. Une fois sur trois la prolifération se fait au dépens des cellules somato-

tropes. L'acromégalie fait partie du tableau de l'A.P.E. dans 15 % des cas (CROISIER). Plus rarement, ce sont les cellules lactotropes responsables de galactorrhée (2,3 % des cas). D'autres types cellulaires peuvent être vraisemblablement en cause : corticotropes, somatotropes, gonadotropes. Cependant les dosages des stimulines hypophysaires ne mettent pas généralement en évidence d'hyperfonctionnement.

- les localisations thyroïdiennes sont relevées par CROISIER 45 fois sur 169. Les atteintes sont volontiers diffuses ou multifocales. Cinq cas de cancer et six cas de thyréotoxicoses sont signalés. Quant aux tumeurs malignes développées au dépens des cellules parafolliculaires (cancer médullaire) et sécretant notamment de la calcitonine, elles n'ont pas été rapportées au sein de l'A.P.E. de type I. Nous y reviendrons, car elles s'inscrivent dans un autre cadre de polyendocrinopathie familiale, touchant d'autres glandes (médullosurrénales notamment) qu'il sera intéressant de rapprocher de l'A.P.E.

- l'atteinte surrénalienne est marquée elle aussi par des lésions diffuses ou multifocales. Le caractère malin n'est noté que dans 2,8 % des cas de CROISIER, le plus souvent asymptomatique, du moins sur le plan clinique. Elle peut se manifester par un syndrome de Cushing 12;8 % ou un hyperaldostéronisme primaire (7 %).

- les atteintes gonadiques sont exceptionnelles.

Nous reviendrons enfin dans un chapitre particulier sur les tumeurs carcinoïdes, qui sont signalées par certains auteurs au sein de l'A.P.E. avec une fréquence égale à celle du syndrome de Zollinger Ellison (20 à 25 %).

Des localisations non endocrines sont signalées dans le syndrome de Werner, deux ne sont pas rares, les lipomes, mais aussi la maladie de Ménétrier qui se caractérise par une prolifération des couches superficielles de cellules à mucus.

TUMEURS INSULAIRES et TUMEURS CARCINOIDES

Les tumeurs insulaires ont en commun avec les tumeurs carcinoïdes un certain nombre de points d'ordre histologique d'abord, mais aussi clinique, voire biochimique.

Très proches des nésidioblastomes par leur structure de type endocrine, les tumeurs carcinoïdes peuvent théoriquement être assez facilement différenciées par des techniques histochimiques (chromoargentaffinité, diazoréaction) qui mettent en évidence au niveau de la cellule de la sérotonine ou des corps de structure voisine ; c'est le cas généralement des tumeurs carcinoïdes du grêle et de l'appendice, les plus nombreuses.

Cependant, ces critères histochimiques peuvent manquer dans certaines localisations et notamment les localisations duodénopancréatiques. Ces critères histochimiques sont un des éléments sur lesquels se sont appuyés WILLIAMS et SANDLER (221) en 196 pour proposer une classification des tumeurs carcinoïdes en trois groupes , selon qu'elles dérivent sur le plan embryologique de l'intestin antérieur (foregut) de l'intestin moyen (midgut) de l'intestin postérieur (hindgut). Cette classification oppose notamment les tumeurs du premier groupe dont la topographie est gastrique, duodénale, pancréatique, mais aussi où la chromatoargentaffinité et la diazo-réaction sont souvent négatives, aux tumeurs du deuxième groupe (grêle et surtout appendice) présentant une chromatoargentaffinité nette et une diazo-réaction positive.

	Intestin antérieur (estomac - duodénum - pancréas	Intestin moyen (grêle - appendice - colon droit	Intestin postérieur (colon gauche - rectum
Structure histologique	tendance à la trabéculation	caractéristique	tendance à la trabéculation
Argentaffinité et diazo-réaction	habituellement négative	positive	souvent négative
Syndrome carcinoïdien	fréquent	fréquent	nul
5 H.T. intratumorale	basse	élevée	non mise en évidence
5 H.I.A.A. urinaire	élevée	élevée	normale

Caractéristiques des tumeurs carcinoïdes en fonction de leur origine embryologique au niveau des différentes parties de la cavité intestinale primitive (d'après WILLIAMS et SANDLER).

Cette classification recoupe diverses publications concernant les tumeurs carcinoïdes duodénales et pancréatiques.

Les analogies entre ces carcinoïdes duodénopancréatiques, auxquelles nous nous attacherons particulièrement et les tumeurs insulaires ont été soulignées par WEICHERT (191) puis GORIN (69) qui posent le problème de l'unicité de leur origine.

Avant d'envisager ces analogies, il nous a semblé indispensable de faire un rappel de l'histogenèse de ces tumeurs carcinoïdes.

SALTIKOV en 1912 considérait que les carcinoïdes avaient une origine commune avec les îlots pancréatiques. En fait, MASSON, en 1924, montre que la genèse des tumeurs carcinoïdes fait partie de la cellule de NICOLAS KULSCHITZKY déjà pressentie par HUBSMANN et par ERLICH. Cette cellule de KULSCHITZKY appelée encore entérochromaffine * (cellule E.C.) ou argentaffine est disséminée tout le long de la muqueuse gastro-intestinale et même en dehors du tractus digestif.

* Sur le plan morphologique, la cellule entérochromaffine ou argentaffine est une cellule sécrétante contenant de fines granulations intracytoplasmiques. La microscopie électronique (WEPSTEIN, CHRISTIE in LAUMONNIER) a montré qu'elle contenait de nombreux grains de sécrétion de 0,3 µ de diamètre environ, siégeant à la base et à la partie moyenne de la cellule. Il existe, en outre, au niveau de l'appareil de Golgi de petites structures granuleuses, qui peuvent correspondre au premier stade de maturation des grains de sécrétion.

Sur le plan histochimique (LAUMONNIER - 99-), l'argentaffinité ne traduit qu'un phénomène d'adsorption non spécifique. Il n'existe pas de réaction histochimique spécifique de la sérotonine (5 H.T.) ; celle-ci est mise en évidence indirectement. L'argento-réduction, le test de Chèvremont traduisent une aptitude réductrice. La chromaffinité témoigne de l'existence de radicaux phénols de façon générale. C'est une réaction indirecte obtenue seulement après une fixation formolée.

La diazoréaction est déjà plus spécifique ; il en est de même de la mise en évidence de la fluorescence jaunâtre primaire en lumière UV après formolage. Il reste en fin de compte établi que la teneur des parois digestives en sérotonine est parallèle à celle de l'abondance des cellules chromo-argentaffines (CRESNICI et GRAY in LAUMONNIER).

FEYRTER (54) par la suite pense qu'il y a une filiation entre ces cellules entérochromaffines et les cellules claires qu'il décrit dans le même territoire que les cellules E.C. c'est à dire la muqueuse digestive, mais aussi les canaux excréteurs pancréatiques, l'arbre bronchique, les glandes salivaires, le corps thyroïde, les organes génitaux. Ces cellules claires sont optiquement vides, ne fixent jamais les colorants usuels et inconstamment l'argent par des techniques de GROSS, BIELCHOWSKI, SCHULTZE... Elles ont pour autre caractère important de se disposer au contact ou au voisinage immédiat d'un épithélium cylindrique ou cubique.

La filiation entre les cellules claires et les cellules EC serait la suivante :

1. cellule claire agranulaire,
2. cellule para-entérochromaffine (argentaffine)
3. cellule entérochromaffine typique,
4. cellule vide et épuisée.

Si cependant les passages entre les formes 1 et 2 et 3 - 4 n'ont pas été formellement démontrés, l'identité entre les deux systèmes de cellules est admise.

Les cellules représentent donc pour FEYRTER (54) un "système endocrinien diffus" dont chaque cellule pourrait être stimulée par l'intermédiaire de la STH, facteur d'hyperplasie (PAGES - 137-). PAGES pense en outre que ce "système cellulaire diffus", dont chaque secteur possède à l'état normal des fonctions particulières et éventuellement une morphologie adaptée à celle-ci, peut dans des conditions pathologiques et spécialement tumorales être susceptible de revenir à des types cellulaires et des sécrétions appartenant à un type originel commun. Ce système a une signification neurohormonale et la sérotonine représente une de ses élaborations. Ceci rejoint l'hypothèse émise par MASSON en 1914.

WEICHERT, nous le reverrons , (193), considère que ces cellules ayant un type originel commun peuvent avoir une

différenciation sécrétoire multiple : gastrine dans le syndrome de Zollinger Ellison, insuline dans l'adénome langerhansien, sérotonine dans les carcinoïdes

Ces hypothèses, bien que non démontrées, ont le mérite de fournir une explication logique aux similitudes existant entre les tumeurs carcinoïdes duodéno-pancréatiques et les tumeurs insulaires.

Ces similitudes sont d'ordre macroscopique et histologique. Les carcinoïdes sont généralement des tumeurs de petite taille (1 à 3 cm) se développant dans l'espace sous-muqueux, fermes , blanchâtres ou jaunâtres à la coupe ; elles s'accompagnent parfois comme les nésidioblastomes de métastases dont le siège est hépatique ou ganglionnaire.

Les similitudes sont surtout histologiques ;leur aspect architectural est superposable : même massif cellulaire homogène, même aspect acineux, même aspect réticulo-trabéculaire en cordons plus ou moins enchevêtrés et adossés aux sinusoïdes sanguins.

Ni l'aspect architectural, ni l'aspect cytologique ne permet de préjuger facilement de la nature maligne de ces tumeurs. Lemeilleur critère de malignité est en fait, là encore évolutif.

Il peut être, en définitive, très difficile, voire impossible de différencier avec certitude de telles tumeurs, quand on sait l'ABSENCE FREQUENTE DE LA POSITIVITE DES REACTIONS D'ARGENTINO-REDUCTION, quand on sait la fréquence des LOCALISATIONS ECTOPIQUES DUODENALES DES TUMEURS ULCERIGENES, (WEICHERT -191-, HIVET -91-) et la POSSIBILITE DE TUMEURS CARCINOIDES DU PANCREAS.

C'est ainsi que PEART (222) a rapporté en 1963 l'existence d'une tumeur pancréatique maligne d'origine canalaire contenant de la sérotonine et du 5 OH tryptophane et s'accompagnant d'une élimination élevée des 5 HIAA.

D'autres observations ont été rapportées (ARNETT et LONG, Mc MULLEN et HANSON, DENGLER in GORIN -69- , WILLIAMS et SANDLER -221- , VANDERSLUYS VEER -187-, GORDON -68-, PATAKI CAMPBELL in 68).

Certaines constatations cliniques enfin estompent les limites existant entre les tumeurs insulaires et les carcinoïdes duodénopancréatiques.

C'est ainsi que l'on a signalé la COEXISTENCE FREQUENTE D'ULCERES AU COURS DE TUMEURS CARCINOIDES : Mac DONALD (in GORIN) trouve au cours d'autopsies chez des sujets porteurs de carcinoïdes avec métastases 38 % d'ulcères gastroduodénaux. Le pourcentage d'ulcères gastroduodénaux n'est cependant que de 7 % au sein des 170 observations de carcinoïdes qui ont été colligées à l'occasion du congrès de chirurgie de 1971 sur ce sujet. L'incidence anormale des ulcères est reconnue par tous les auteurs au cours des carcinoïdes et particulièrement dans les localisations duodénales (HORSLEY et GOLDEN -93-). Le mécanisme physiopathologique de leur survenue est obscur. En effet, chez le rat, l'administration de 5 hydroxytryptophane et de sérotonine est ulcérigène, chez l'homme la perfusion de sérotonine inhibe la sécrétion gastrique.

L'EXISTENCE DE TUMEURS CARCINOIDES s'associant avec UN SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON est encore plus troublante. Il en est ainsi dans les observations de GERBER (64), WOLLIVER RENE (in 93). Dans l'observation de Mac GILL (in 93), une tumeur carcinoïde avec métastases et histaminurie importante s'accompagne d'une hypersécrétion gastrique acide à 21 mEq/heure.

Rappelons notre observation N° 12, qui est résumée au chapitre des formes frontières du syndrome de Zollinger Ellison "cet homme présentait simultanément des manifestations cliniques et biologiques évocatrices de Zollinger Ellison et une élévation des 5 HIAA à 32 mg/24 heures.

De la même façon, des TUMEURS CARCINOIDES AVEC HYPOGLYCEMIE ont été décrites (KAHR, KHALER -93- SANDLER -158-, SCHMID -160-, GLOOR -66-, VANDERSLUYS VERR -187- , SHAMES). L'observation de GLOOR concerne un insulinome s'accompagnant de métastases ganglionnaires et pancréatiques. Les études biochimiques du tissu pancréatique ont montré l'existence simultanée d'insuline et de sérotonine à doses importantes. Dans l'observation de SHAMES, de l'insuline a été mise en évidence au niveau d'un carcinoïde bronchique.

L'ASSOCIATION DES CARCINOIDES A D'AUTRES ATTEINTES GLANDULAIRES dans le cadre d'une A.P.E au même titre que le syndrome de Zollinger Ellison est estimée à 20, 25 % par certains auteurs. CROISIER -93- l'a constatée 9 fois sur 169 cas d'A.P.E. (5,3 %), mais il pense que l'incidence des carcinoïdes au sein de tels syndromes est sous estimée.

Tous ces faits morphologiques et cliniques tendent à réunir ces tumeurs insulaires et les tumeurs carcinoïdes particulièrement celles qui dériveraient de la partie antérieure de l'intestin primitif.

WEICHERT (192) a donné le nom de "carcinoïd islet tumor" à ces tumeurs qui échappent en fait à une classification stricte. Il a rapporté récemment une observation d'un malade présentant une tumeur "carcinoïde duodénale et huit autres tumeurs multiples iléales. Une très intéressante étude en microscopie électronique a montré que les cellules des carcinoïdes iléaux contenaient des grains de sécrétion tout à fait comparables à ceux retrouvés habituellement dans les carcinoïdes dérivant de l'intestin moyen et correspondant vraisemblablement à l'élaboration de sérotonine.

Par contre, les cellules de la tumeur duodénale contenaient des grains de sécrétion de deux sortes, différant entre eux notamment par la taille. Ils étaient parfois réunis au sein de la même cellule. Les plus petits (130 mm de diamètre en moyenne) étaient identiques à ceux constatés dans les cel-

lules A1 ou delta du pancréas normal, ou dans les cellules des tumeurs ulcérigènes de Zollinger Ellison. Par contre, il n'a pu être établi de corrélation éventuelle entre les grains de sécrétion de plus grande taille (450 mm) et d'autres issus de cellules sécrétrices de polypeptides présentés le long du tractus digestif.

Cette observation bien intéressante à bien des égards apporte un appui d'ordre morphologique à la classification de WILLIAMS et SANDLER.

Le caractère protéiforme de ces grains de sécrétion enfin n'est pas pour nous surprendre, quand on sait que les tumeurs carcinoïdes ont des sécrétions de type varié : 5 hydroxyindoles, bien sûr, mais aussi bradykinine (26), histamine et dans quelques observations privilégiées A.C.T.H. (MODLINGER -215-),.., M.S.H. (HALLWRIGHT), calcitonine (MILHAUD, CATTAN -29-).

LE CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROIDE

Le cancer médullaire de la thyroïde (C.M.T.) individualisé en 1959 par HAZARD, HAWK et CRILE est une entité anatomopathologique bien définie, classée primitivement comme un cancer indifférencié.

Cette tumeur à évolution lente est , en fait, maintenant considérée après WILLIAMS (1966) , MILHAUD (1968) comme un cancer différencié en cellules parafolliculaires* (ou cellule C) dont FORSTER a montré le rôle dans la production de calcitonine. Cette hormone polypeptidique a été de plus mise en évidence au niveau des cancers médullaires (MEYER, MILHAUD). Ainsi une sécrétion hormonale était extériorisée au niveau des cellules décrites dès la fin du siècle dernier par BABER chez l'animal, WOLFLER chez l'homme, plus tard en 1930 par NONIDEZ, qui les appelle "parafolliculaires" et montre leur argentaffinité , par ALTMAN enfin qui les intégre dans le "système endocrinien diffus périphérique de FEYRTER " en 1940. Nous y reviendrons.

Nous rappelerons quelques données anatomo-cliniques de la littérature avant de souligner certains points de parenté qui existent là encore entre les C.M.T. , les tumeurs insulaires du pancréas et aussi les carcinoïdes.

Après HAZARD, WELTI a rapporté 31 cas de C.M.T., WILLIAMS 67 cas, FLETCHER a colligé en 1970 249 cas. Une revue générale est enfin faite dans la thèse de J.G. BAUDET (12) en 1972, à propos de deux observations de syndrome de Sipple.

Le cancer médullaire n'a pas la prédominance féminine des cancers thyroïdiens; en général, il se rencontre avec le maximum de fréquence dans la quatrième et cinquième décennie. L'existence de formes familiales est fréquente. Dans une même

* ces cellules sont situées entre l'épithélium des follicules thyroïdiens et la membrane basale.

famile, un sujet sur deux peut être touché. Cette affection se transmet , en effet, sur un mode autosomique dominant à pénétrance très élevée (WILLIAMS, STEINER).

Sur le plan anatomique, le cancer médullaire se présente généralement comme un nodule s'accompagnant souvent de petits foyers disséminés à distance de ce dernier et le plus souvent dans les deux lobes thyroïdiens. La fréquene des métastases ganglionnaires de ce cancer très lymphophile est remarquable. Leur siège est d'abord cervical. Souvent bilatéraux leur apparition est précoce. Les autres sièges de métastases par ordre de fréquence sont pulmonaires, hépatiques, ganglionnaires de siège médiastinal....

SUR LE PLAN MICROSCOPIQUE :

Il s'agit habituellement d'une prolifération tumorale homogène faite de cellules arrondies, polyédriques, ou fusiformes, à disposition insulaire ou trabéculaire.

A côté d'éléments argyrophiles qui correspondent aux cellules C, LJUNGBERG (213) a décrit chez des sujets porteurs de cancer médullaire de la thyroïde d'autres cellules apparemment distinctes avec des granules argentaffines.Ces dernières cellules ont été retrouvées 13 fois sur 25 chez de tels patients. Ces cellules étaient présentes par ailleurs chez ces malades au niveau de certaines parathyroïdes. De telles constatations ont été faites chez des sujets porteurs d'affection thyroïdienne bénigne 'adénome folliculaire, goître toxique...), mais pas au niveau des autres cancers thyroïdiens. La nature de cette cellule argentaffine n'est pas connue à l'heure actuelle.

Le stroma est abondant, fibreux, et contient des nappes hyalines colorées par les réactifs de l'amylose (rouge congo, violet de paris). Cette structure amyloïde du stroma quasi constante peut cependant manquer. TUBIANA (180) rapporte 10 observations de ce type. Pour cet auteur, il y aurait, après étude comparative avec les C.M.T. à stroma amyloïde, une diffé-

rence de pronostic entre ces deux types de tumeur. Il n'y aurait dans les C.M.T. sans stroma amyloïde une survie à 5 ans de 22 % des sujets contre 77 % dans les C.M.T. à stroma amyloïde.

SUR LE PLAN CLINIQUE

L'évolution généralement lente des C.M.T. explique des diagnostics souvent tardifs. Celui-ci est posé après la
- découverte d'une MASSE CERVICALE chez un patient (tumeur ou adénopathie).

- parfois après la découverte d'une METASTASE pulmonaire, hépatique, osseuse,

- une DIARRHEE est présente au cours de l'évolution dans 30 % des cas (WILLIAMS). Elle peut précéder les signes cliniques directs de la tumeur ou de ses métastases de plusieurs mois ou année (47). IL est intéressant de noter que tous les malades de WALLACE (in 12) présentant une diarrhée sont porteurs de métastases hépatiques.

Cette diarrhée apparait très intéressante car elle entre dans le cadre des diarrhées tumorales endocriniennes (47). Elle rejoint ici les tumeurs insulaires et carcinoïdes. Cette diarrhée, sans lésion du grêle, ni du colon, est une diarrhée motrice *, rebelle à tout traitement médical sauf à celui de la tumeur **

* Le transit du grêle même en l'absence de diarrhée est accéléré (moins d'une heure) 3 fois sur 4 (WALLACE).

** De nombreuses substances ont été incrimées pour expliquer cette diarrhée.

Par analogie avec les tumeurs carcinoïdes, on a d'abord recherché la responsabilité de la sérotonine et de certaines kinines plasmatiques (kallicréine, bradykinine), d'autant que cliniquement des flushs sont décrits aux cours des C.M.T.

Seuls, WILLIAMS, MCERTEL et BERNIER ont trouvé des taux de sérotonine élevés (5 HIAA pour les premiers auteurs, sérotonémie un peu élevée chez BERNIER). Par contre, dans de nombreuses observations, ces dosages sont normaux (in 47).

En l'absence d'hyperthyroïdie, on ne peut pas mettre en cause les hormones thyroïdiennes

La calcitonine ne parait pas avoir d'action sur le temps du transit.

Par contre, WILLIAMS a mis en évidence (199) au niveau de la tumeur thyroïdienne defortes concentrations de protaglandines E2 ou F2 alpha. Les prosta glandines semblent avoir une action constrictive en agissant sur les récepteurs spécifiques vraisemblablement membranaires de la cellule musculaire lisse en modifiant l'activité adénylcyclasique musculaire lisse.

SUR LE PLAN BIOLOGIQUE.

Le dosage radio-immunologique de la calcitonine apparait comme un élément capital, en permettant :

- une suspicion diagnostique précoce,
- la surveillance du malade après traitement,

SUR LE PLAN THERAPEUTIQUE.

Le seul traitement logique est la thyroïdectomie.

FORMES ASSOCIEES

Les cancers médullaires peuvent s'associer à certaines atteintes endocriniennes. Il s'agit essentiellement de

- la surrénale : phéochromocytome. Cette association C.M.T. - phéochromocytome assez fréquente (25 % des cas environ) réalise le syndrome de Sipple;
- de la parathyroïde. L'atteinte parathyroïdienne est plus rare. Elle a été relevée 13 fois par STEINER (in 12). On a pu discuter le caractère primaire de cette hyperparathyroïdie ou de son caractère secondaire à une stimulation par une hypocalcémie.

Ces atteintes glandulaires s'inscrivent pour STEINER dans le cadre de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2. Elles concernent un autre groupe de glandes que l'adénomatose pluriendocrinienne de type 1 ou syndrome de Wermer. Il

existe, semble-t-il, entre ces deux atteintes pluriendocriniennes peur de corrélation , si ce n'est le caractère génétique commun et l'atteinte parathyroïdienne. Cependant, dans cette dernière atteinte il est bien difficile de faire la part de ce qui revient à l'incidence génétique et au processus réactionnel possible. Il faut signaler cependant la coexistence dans quelques observations d'acromégalie avec la maladie de Recklinghausen, le phéochromocytome, le C.M.T

Ils peuvent s'associer aussi à des lésions non endocriniennes :

- cutanéo-muqueuses , telles la maladie de Recklinghausen retrouvée dans 10 à 15 % des observations, les neuromatoses muqueuses,
- des syndromes dysmorphiques et des malformations diverses :
  - syndrome marfanoïde,
  - malformations crâniennes,
  - mégacolon (par atteinte du plexus myo-entérique)
  - tumeur du corpuscule carotidien.

Au total, un certain nombre d'éléments correspondant à des faits cliniques , histologiques, biochimiques ont été repris récemment par PAGES (216) :

- la lente évolutivité des tumeurs du C.M.T. qui est celle des autres tumeurs endocrines (carcinoïdes, insulomes),
- le caractère argentaffine et chromaffine de ces tumeurs thyroïdiennes,
- l'aspect ultrastructural commun des C.M.T. des insulomes et des carcinoïdes (BRAUNSTEIN,GONZALEZ-LICEA).
- l'existence de syndrome carcinoïdien au cours des C.M.T. (MOERTEL) ou associé à un carcinoïde (ZIMMERMAN) cité in 216.

- l'action de la STH sur les cellules parafolliculaires (PAGES) comme sur les carcinoïdes (GEOFFROY -63-),

- l'existence de tumeurs carcinoïdes sécrétant de la calcitonine. C'est le cas d'une tumeur carcinoïde bronchique rapportée par MILHAUD et d'une tumeur du grêle rapportée par D. CATTAN (29),

- la possibilité de sécrétion à l'instar de certaines tumeurs insulaires et de carcinoïdes de sérotonine de prostaglandine, de kallicréine, d'ACTH par le C.M.T.,

- l'existence possible de C.M.T. sans stroma amyloïde (180) et à l'inverse, la possibilité d'élaboration de substance amyloïde par les insulinomes (STEINER -169-, LAMOTTE -98- , DRY -51-), les gastrinomes (PORTA -47-), les carcinoïdes bronchiques (STERBA).

Tous ces éléments concourrent à inscrire la cellule parafolliculaire à partir de laquelle se développe le cancer médullaire de la thyroïde dans un cadre plus vaste dont l'existence a été préssentie beaucoup plus tôt par FEYRTER.

Là encore, dans le domaine embryologique, LE DOUARIN et LELIEVRE ont prouvé l'origine neurale des cellules à calcitonine chez l'embryon de poulet. Pendant la vie embryonnaire, cette cellule d'origine ectodermique migrerait dans le corps ultimobranchial d'origine endodermique. Ces cellules C s'intègrent donc au cadre des cellules neuroectodermiques que nous étudierons de nouveau dans leur ensemble dans le prochain chapitre.

UNICITE DES TUMEURS SECRETRICES DE POLYPEPTIDES

Nous avons souligné tout au long de notre travail différents faits d'ordre clinique, histologique, biochimique, embryologique parfois, qui tendent à faire admettre l'existence d'une unicité entre les différentes tumeurs à polypeptides.

Nous avons vu aussi que ces liens entre les différentes cellules "sécrétrices de polypeptides" avaient été préssenties très tôt par MASSON et par FEYRTER (54), surtout, qui de 1931 à 1960 développa en se fondant sur des identités morphologiques son concept du système à cellules claires dont l'ubiquité (tube digestif, canal excréteur pancréatique, arbre bronchique, glandes salivaires, organes génitaux) l'a conduit à imaginer l'existence d'un "système endocrinien périphérique diffus". Ces cellules acquéreraient selon le territoire, où elles siègent des aptitudes fonctionnelles propres à ces territoires.

L'intérêt des travaux de FEYRTER a été remis en lumière par A. PAGES depuis 1956, dans de nombreuses publications. Nous voudrions plutôt pour finir évoquer les travaux récents de PEARSE notamment (140, 143), de WEICHERT (193), qui loin de se substituer aux conceptions de FEYRTER lui apporte un ferme soutien.

PEARSE (140) , à partir de l'étude microscopique de la cellule parafolliculaire du chien a décrit un certain nombre de caractéristiques d'ordre cytochimique et aussi ultrastructural commun à l'ensemble des cellules sécrétrices de polypeptides. Il propose le terme d'"A.P.U.D. cells" (amine and precursor uptacke and decarboxylation), pour huit types cellulaires élaborant des polypeptides de petit poids moléculaire (inférieur à 8000), et qui sont situés dans le tractus intestinal ou les glandes et les tissus dérivés du tube digestif. Il désigne ainsi la faculté qu'ont ces cellu-

les de capter les précurseurs d'amine et de les décarboxyler.

La dénomination de cellule "A.P.U.D." sera par la suite (143) étendue à des types cellulaires de même origine mais dont la sécrétion hormonale n'est pas encore prouvée ou est hypothétique.

Les principales cellules de ce système sont

- les cellules corticotropes et mélanotropes dérivées de la poche de Rathke,
- les cellules béta, alpha 1, alpha 2 du pancréas qui sécrètent insuline, glucagon, gastrine,
- les cellules parafolliculaires à calcitonine,
- les cellules argyrophiles de l'estomac sécrétant la gastrine,
- les cellules A gastriques sécrétant l'entéroglucagon, les cellules EC intestinales qui élaboreraient de la sérotonine,
- les cellules L, S.....

Toutes ces cellules ont pour caractéristiques , outre de capter et de décarboxyler les amines précurseurs, de pouvoir être mise en évidence en fluorescence par la formoldéhyde. Par ailleurs, elles sont riches en alpha glycérophosphate déshydrogénase, en estérase, ou en cholinestérase non spécifique. Elles possèdent enfin des caractères ultrastructuraux communs.

La définition d'un certain nombre de caractères communs aux cellules "A.P.U.D." dont la répartition dans l'organisme se superpose à celle des cellules claires de FEYRTER, a eu pour intérêt de faciliter les travaux des embryologistes, en permettant une sorte de marquage de ces cellules à sécrétion polypeptidique (POLAK *PEARSE, LEDOUARIN et LELIEVRE). Les deux premiers auteurs ont mis en évidence chez l'embryon de souris de 8 jours la migration d'amas de cellules fluores-

centes "A.P.U.D." vers la région ventrale. Vers le 9e jour, ces cellules colonisent le néointestin et ses annexes, le pharynx, l'estomac, le duodénum, le pancréas, le corps ultimo-branchial.

On admet que les cellules "A.P.U.D." ont effectivement bien une origine embryologique ectodermique. Cependant, on ne peut exclure que des cellules "A.P.U.D." puissent aussi provenir d'une différenciation des cellules épithéliales de l'estomac ou des canaux excréteurs. Toujours, dans le domaine embryologique, il est intéressant de noter que HAGE (211) a montré récemment l'existence de cellules "A.P.U.D." au niveau de la muqueuse bronchique du foetus humain.

L'existence d'un stroma amyloïde au cours d'insulinome (STEINER, DRY, LAMOTTE), de gastrinome (PORTA -3 cas) de carcinoïdes bronchiques et la possibilité de cancer médullaire du corps thyroïde (C.M.T.) sans stroma amyloïde peuvent être considérées comme un autre élément de parenté entre ces diverses tumeurs. Du moins, elles font poser le problème de la signification du stroma amyloïde. PEARSE (143) a montré l'absence d'identité sur le plan biochimique entre la substance amyloïde de ces différentes tumeurs et les substances amyloïdes rencontrées habituellement dans l'amylose. Il manque en effet deux acides aminés aromatiques (tryptophane et tyrosine). Il existe un plus grand nombre de chaînes latérales carboxylées.

PAGES (216) a formulé plusieurs hypothèses à propos du stroma amyloïde du C.M.T. Y-a-t-il une intervention directe de la cellule tumorale sur l'amyloïdogenèse locale ? Est-elle active ou passive par destruction cellulaire ? L'amyloïde serait alors formée à partir de produits libérés par la lyse cellulaire. Le rôle des cellules conjonctives lui paraît discutable.

PEARSE a, lui, émis l'hypothèse , à propos des observations d'insulinomes avec stroma amyloïde que la substance amyloïde pouvait être élaborée à partir du Connecting

Peptide C ou d'un élément polypeptidique produit par la cellule concurremment avec l'hormone. Cependant, l'existence de procalcitonine n'a pas été démontrée.

WEICHERT, en 1969, avait avancé l'hypothèse de l'origine neuroectodermique des tumeurs du pancréas, de la thyroïde, des parathyroïdes, (elles se développent à partir d'éléments de la crête neurale ayant migré dans les organes et les tissus qui se forment au dépens de l'endoderme au cours de l'embryogenèse).

Il estime par ailleurs, que les cellules endocrines tumorales seraient capables de retrouver leur capacité sécrétoire au cours de la croissance néoplasique. Ainsi, on pourrait expliqué le syndrome endocrinien paranéoplasique et les sécrétions inapropriées d'hormones polypeptidiques (celles-ci ne sont jamais stéroïdiennes). Nous savons que les substances élaborées très variées peuvent être sécrétées par ces différentes tumeurs : insuline, gastrine, glucagon, sérotonine, calcitonine, mais aussi catécholamines, ACTH, MSH, parathromone, vasopressive, kallicréine, bradykinine, histamine).

Cette potentialité sécrétoire multiple de ces cellules que PAGES a appelée polyococytes pourrait être retrouvée au cours des polyadénomatoses sous l'influence d'un gène pléiotropique agissant simultanément sur plusieurs glandes non reliées entre elles par des interrelations évidentes.

Au total, ces différentes théories (FEYRTER, PAGES, PEARSE, WEICHERT), loin d'être en contradiction concourent à dégager entre ces différentes tumeurs une unicité qui sera encore précisée dans les prochaines années par une meilleure connaissance des cellules endocrines digestives dont l'inventaire ne fait que commencer

C O N C L U S I O N S

Ce travail comporte l'étude de 9 tumeurs du pancréas endocrine. En lui adjoignant celle de 2 hyperplasies langerhansiennes, elle porte ainsi sur 3 insulinomes, 7 gastrinomes, et un glucagonome.

Son but a consisté non pas tellement à analyser les particularités cliniques qu'à rechercher les points communs pouvant exister entre ces diverses tumeurs. Nos observations tendent à confirmer un certain nombre de faits déjà connus concernant leurs similitudes profondes.

- Ces similitudes se situent d'abord sur le plan de la macroscopie puis sur celui de la microscopie optique et électronique.

Ces tumeurs peuvent toutes avoir une structure comparable et parfois proche de certaines tumeurs carcinoïdes. Les seules différences portent sur la morphologie et la nature des grains de sécrétions qu'elles contiennent.

- L'unicité des tumeurs insulaires est attestée également par le fait qu'elles ont des modalités évolutives voisines , évolution lente, difficulté à définir des critères de malignité, possibilité d'association de différents types cellulaires, formes transitionnelles entre hyperplasie et processus tumoral. Ces modalités évolutives particulières sont assez bien illustrées par nos observations où figurent des tumeurs bénignes des tumeurs malignes, des hyperplasies simples (Obs. N° 9 et 10) et un cas d'association entre différents types cellulaires (obs N° 3).

- Sur le plan biochimique, toutes ces tumeurs ont en commun une sécrétion polypeptidique.

- Sur le plan histogénétique enfin, elles peuvent s'intégrer dans le cade de l'adénomatose pluri-endocrinienne (obs. N° 6), ce qui pourrait faire envisager un contrôle génétique commun.

Il est intéressant à ce propos de reprendre en considération les études "des cellules claires" de FEYRTER, et celles des cellules A.P.U.D. (Amine Precursor Uptacke and Decarboxylation) de PEARSE. Les travaux de ces auteurs permettent en effet de penser qu'il existe dans l'organisme un certain nombre de cellules d'origine neuro-ectodermique qui migrent dans le tractus digestif primitif et ses dérivés aú cours de son dévolopppement. Ces cellules pourraient pour WEICHERT retrouver leur capacité de sécreter des hormones polypeptidiques au cours de croissance néoplasique autonome.

Ainsi donc, à la lumière de certainos théories actuelles, les similitudes histologiques et évolutives si remarquables des tumeurs insulaires pourraient-elles s'expliquer de façon logique par une origine embryologique commune.

Le président de la thèse
Ch. DEBRAY

Vu et permis d'imprimer
J. BAUMAN

TABLE DES MATIERES

	pages
- Introduction	1
- Embryologie du pancréas	2
- Rappel histologique du pancréas endocrine	4
- Les hormones insulaires	11
- Les tumeurs hypoglycémiantes	16
- Le syndrome de ZOLLINGER ELLISON	22
- Le syndrome de VERNER et MORRISON	32
- Les glucagonomes	36
- Les observations	40
- Histologie et ultrastructure caractères morphologiques communs à chaque tumeur	71
- Problème de l'hypersécrétion hormonale limite du syndrome tumoral	85
- Tumeurs insulaires et A.P.E.	88
- Tumeurs insulaires et tumeurs carcinoïdes	95
- Cancer médullaire de la thyroïde	103
- Unicité des tumeurs sécrétrices de polypeptides	109
- Conclusion	113
- Bibliographie	I - XXIX

B I B L I O G R A P H I E

1. ACCARY J.P. et BONFILS S.
Le dosage radio-immunologique de la gastrine
Biol. et Gastroenterology 1971, 1. p. 79-91
Supp. Arch. Mal. App. Digest. 1971. 60, N° 3 Mars

2. ANDERSSON H., DOTEVALL G., GILLBERG R. et HALVORSEN L.
Tumeurs pancréatiques avec diarrhées, hypokaliémie et hypochlorhydrie (syndrome W.D.H.A)
Med. et Hyg. 1971, 948, 120-122

3. ACYAGI T. and SOMMERSKILL W.H.J.
Gastric secretion with ulcerogenic islet cell tumor
Arch. Int. Med. 1966, 117, 667-672

4. ASSAN R. TCHOBROUTSKY G., ROSSELIN G., KOFF A., WELTI J.J. et DEROT M.
Un cas d'adénome béta-langerhansien hypoglycémiant et d'adénomes parathyroïdiens secrétants : les polyadénomatoses
Pres. Med. 1968, 76, N° 48, p. 2259

5. ASSAN R., HANANIA G., LAMBERT P., MARTEAU J., CAMILLIERI J.P ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G. et DEROT M.
Tumeur béta-langerhansienne insulino-secrétante chez une femme attointe de diabète sucré.
Ann. Med. Int. 1969, 12, N° 3, p. 173-184

6. ASSAN R., TCHOBROUTSKY G., SELMI A. et DEROT M.
Les hypoglycémies organiques par tumeur pancréatique
Rev. Prat. 1972, 25, p. 3375

7. BADER M.P., BONFILS S., FERRIER J.P., DUBRASQUET M., POTET F., MARTIN E., THIERY J.P., et LAMBLING A.
Le syndrome de Zollinger Ellison
Pres. Med. 1967, 75, N° 53, p.2709-2713

8. BADER J.P., BONFILS S., LAUDAT PH., DUBRASQUET M., et LAMBLING A.
Le pouvoir secrétagogue des urines dans le syndrome de Zollinger-Ellison.
Rev. Inter. Hepatol. 1966, 16, p.723-736

9. BANK S., MARKS I.N., SEALY R., LOUW J.H. and SILBER W.
Malignant Zollinger-Ellison syndrome in a Bantu woma with a prolonged remission after gastric radiotherapy
Gut. 1965, 6, p. 279-285

10. BARBEZAT G.O., BANK S., MARKS I.N.
Diarrhaea induced in humans by glucagon plus gastrin
Lancet 1972, April 22, p. 904-905

11. BARRERAS R.F. and DONALDSON R.M.
Role of calcium in gastric hypersecretion parathyroïd adenoma and peptic ulcer
New Engl. J. Med. 1967, 276, N° 20, p.1122-1124

12. BAUDET J.G.
Phéochromocytome et cancer médullaire du corps thyroïde à stroma amyloïde . Syndrome de Sipple. A propos de 2 cas dans une fratrie dont l'un avec un adénome parathyroïdien
Thèse DIJON 1972

13. BAUM J. et all.
Localisation of glucagon in the alpha cells in the pancreatic islet by immunofluorescent tecnics
Diabètes, 1964, 11, p. 371-374

14. BEL A. , LEVRAT R., et NEMOZ J.
Le test P.S.U. Pouvoir sécrétagogue urinaire.
J. Med. Lyon, 28 Juin 1968, p. 1157-1166

15. BENCOSME S A. ALLEN R.A., and LATTA H.
Fonctionning pancreatic islet cell tumors studied electron microscopicolly
Amer. J. Path. 1963, 52, p. 1-10

16.BENCOSME S.A.
The histogenesis and cytology of the pancreatic islets of langerhans
Amer. J. Anat. 1955, 96, p. 103-151

17.BERSON S.A. and YALOW R.S.
Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastro-intestinal trac.
Gastroenterology 1971, 60, N° 2, p. 215-222

18.BISMUTH H. et LEBRAS J.
Le dosage per-opératoire de la glycémie dans la chirurgie des adénomes langerhansiens hypoglycémiants
Chir. 1972, 98, p. 194-198

19.BLACK B.M.
Primary hyperparathyroidim and peptic ulcer
Surg. Clin. North. Am. 1971, 51, N° 4, p.955-960

20.BLOCK M.A. and KELLY A.
Unpublished data 1963 cite in Bockus gastroenterology
Ed. Saunders company Philadelphia et London p. 1041

21.BLOOM W.
Anat. Rec. 1931, 49 p. 363

22.BONFILS S. et HUSSON J.M.
Les aspects récents du syndrome de Zollinger Ellison
Brux. Med. Déc. 1970, N° 12, p. 1087-1096

23.BONFILS S.
Le syndrome de Zollinger-Ellison. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques
Rev. Prat. 1969, 19, p. 2931-2937

24. BRADLEY E.L. and GALAMBOS J.T.
Secretin and Zollinger Ellison syndrome
Lancet March. 11, 1972, p. 594

25.BREARLEY B.F. and LAWS J.W.
Carcinoma of islets of langerhans with hypoglycemia
Brit. Med. J. April 29; 1950, p. 982-984

26.BRICAIRE H., MODIGLIANI E., JOLY J., VILDE J.L.
L'hypertrophie des glandes salivaires au cours du syndrome carcinoïde
Ann. Med. Int. Fév. 1969, 1202 p. 85-96

27.BROWN R.E. and STILL J.S.
Nesidioblastosis and the Zollinger-Ellison syndrome
Am. J. Dig. Dis. 1968, 13, N° 7, p. 656-663

28.BURKE G.K., FINER J.R. and SANDLOW L.J.
Ulcerogenic tumor of the pancreas and hyperparathyroïdism
Gastroenterology 1964, 47, N° 1, p. 88-96

29.CATTAN D. et Coll.
Carcinoïdes du grêle secrétant de la thyrocalcitonine associé à un adénome bénin à cellules C de la thyroïde
Communication à la Sté Nle Franç. de Gastroenterologie.
Séance du 15 Janvier 1972.

30.CAVALLERO C., SOLCIA E. et SAMPIETRO R.
Cytology of islet tumours and hyperplasia associated with the Zollinger Ellison syndrome
Gut 1967, 8 , p. 172-177

31.CAVALLERO C. et SOLCIA E.
Cytological and cytochemical aspects of islet pathology in the Zollinger Ellison syndrome.
Rev. Inter. Hepatol. 1965, 15, N° 3, p. 517-526

32.CAVALLERO C. et SOLCIA E.
Recenti acquizizioni in terma di citologia et citochimia della isole pancreatiche
Rass. Clin. Scien. Ist. Biochim. Ital. 1964, 40, 15-17

33.CAVALLERO C. et SCLCIA E.
Considerazioni nulla citologia insulo-pancreatica existenza a possibile funzione di un terso tipo cellulare
Riv. Anat. Pat. Oncol. 1963, 24 , Suppl. 1000

34.CERF M.
Le syndrome de Zollinger Ellison
Rev. Med. Avril 1966, p. 357-368

35.CHAUVEL P., PARCOV A., MURIE M., FAIVRE J. et SABOURAUD C.
Une observation de polyadénomatose endocrinienne familiale avec hyperparathyroïdie
Arch. Med. Ouest. 1972, 4, N° 2, p. 161-170

36.COCKE J.T., FOWLER D.I., GADDIE R., COX E.V., MEYNELL M.J. and BRENER D.
Multiple endocrine adenoma syndrome
Gut 1960, 1, p. 71-75

37.CRAVEN D.E., GODMAN A.D. and CARTER J.H.
Familial multiple endocrine adenomatosis
Arch. Intern. Med. Au 1972, 129, p. 567-569

38.CREUTZFELD W.
Origin, chemistry, physiology, and physiopathology of the gastrointestinal hormones
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart- New-York 1970

39.CROISIER J.C., AZERAD E. et LUBETZKI J.
L'adénomatose polyendocrinienne (syndrome de Wermer) . A propos d'une observation personnelle. Revue de la littérature.
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, N° 8, p. 494-525

40.CROISIER M.Cl. LEHY Th. and ZEITOUN P.
A2 Cell pancreatic microadenomas in a case of multiple endocrine adenomatosis
Cancer 1971, 28, n°3, p. 707-713

41.CROUGHS R.J., HULSMANS H.A., ISRAEL D.E., HACYENG W.H. and SCHOPMAN W.
Glucagonoma as part of the polyglandular adenoma syndrome.
Am. J. Med. 1972, 52, p. 690-698

42.CUSHMAN P.
Familial endocrine tumors. Report of two unrelated kindred affected with pheochromocytomas, one also with multiple thyroid carcinomas
Am. J. Med. Mar 1962, 32, p. 352-360

43.DANOWSKY T.S., MATEER F.M. and LONGABAUGH E.F.
Endocrine adenomatosis familial occurence
Acta Med. Scand 1962, 172, p. 559-566

44.DEBRAY Ch., BRICAIRE H., HARDOUIN J.P., RAMBAUD J.C.
Adénome parathyroïdien avec lithiase rénale associé à une adénomatose pancréatique non insulinogène , hypersécrétion gastrique et ulcères peptiques récidivants (syndrome de Zollinger Ellison).
Ann. Endocr. Paris, 1964, 25, p. 401-416

45.DEBRAY Ch., HARDOUIN J.P., RAMBAUD J.C.
Adénomatose polyendocrinienne. Adénomatose pancréatique avec ulcères peptiques récidivants (syndrome de Zollinger Ellison). Adénome parathyroïdien avec lithiase rénale et troubles du métabolisme phospho-calcique
Rev. Int. Hepat. 1965, 15, p. 527-534

46.DEBRAY Ch., HARDOUIN J.P., VASSEUR B., CERF M., MARTIN E., MIGNON M., et GOUIN B.
Mise en évidence d'activités gastro-sécrétagogues d'origine pancréatique.
Ann. Med. Intern. 1969, 120, N° 1, p. 37-47

47.DEBRAY Ch., LEYMARIOS , TOURNEUR R., CHARICT J.
Les cancers thyroïdiens médullaires diarrhéogènes. A propos d'un cas révélé par la diarrhée. Revue de la littérature.
Ann. Med. Intern. Fév. 1969, 120, N° 2, p. 73-84

48.DEROT M., RAUTUREAU J., et RATHERY M.
Adénomes langerhansiens hypoglycémiants. Etude clinique et biologique.
Pros. Med. 1965, 73, N° 4, p. 163-166

49.DEROT M., ASSAN R. et KOFF A.
Les polyadénomatoses endocriniennes. Revue générale et observation d'un cas.
Ann. Med. Int. 1969, 120, N° 4, p. 263-271

50.DOOLAS A.
Steps in the diagnosis of three functionning endocrine tumors .
Surg. Clin. North Am. 1971, 51, N° 1, p. 195-210

51.DRY J., ROLAND J., BOURDARIAS J., HOLLER A., et HARLAY A.
La polyadénomatose endocrinienne . A propos d'une observation avec tumeur pancréatique à stroma amyloïde.
Nouv. Pres. Med. 1972, 1, N° 20, p. 1341-1345

52.DYCK W.P.
Pancreatic hypersecretion in the Zollinger Ellison syndrome
Gastroenterology 1971, 60, N° 1, p. 90-95

53.ELLISON E.H.and WILSON S.D.
The Zollinger-Ellison syndrome. Re-appraisal and evaluation of 260 registred cases.
Ann. Surg. 1964, 160, N° 3, p. 512-520

54.FEYRTER F.
Zur Frage des Zollinger-Ellison syndroms
Klin. Wschr. 1962, 40, p. 1085-1088

55.FISCHER E.R., HICKS J.
Further pathologic observations on the syndrome of peptic ulcer and multiple endocrine tumors
Gastroenterology 1960, 38, p. 458-466

56.FLOQUET J.
Contribution à l'étude anatomo-pathologique des tumeurs du pancréas endocrine
Thèse Med. Nancy 1967, dact in 8o, 330 pages (1269 références)

57.FLOQUET J., LAURENT J., FLORENTIN P., RAUBER G., GRIGNON G., et Mme FLOQUET A.
Les tumeurs du pancréas endocrine.
Pres. Med. 1969, 77, N° 3, p. 87-90

58.FRANTZ V.K.
Tumors of the pancreas .in atlas of tumor pathology, section VII, fascicles 27 and 28.
Armed Forces institute of pathology Washington 1959

59.FRIESEN S.R.
New concepts of the pathogenesis and treatment of non beta islet cell carcinoma of the pancreas
Bull. Soc. int. Chir. 1972, 1, 39-45

60.FRIESEN S.A., BOLINGER R.E., PEARSE A.G.E. , Mc GUIGAN J.E.
Serum gastrin levels in malignant Zollinger-Ellison syndrome after total gastrectomy and hypophysectomy
Ann. Surg. 1970, 172, 504-521

61.FRIESEN S.R.
A gastric factor in the pathogenesis of the Zollinger Ellison syndrome
Ann. Surg. 1968, 168, 483

62.GARAT J.P.
A propos d'un cans d'adénomatose polyendocrinienne avec ulcères peptiques récidivants du type Zollinger-Ellison
Thèse Paris 1965

63.GEFFROY Y.
Essai d'interprétation de la pathologie du système des cellules claires digestives de Feyrter.
Path. Biol. 1964, 12, N° 21-22, p. 1149-1152

64.GERBER B.C. and SHIELDS T.W.
Simultaneous duodenal carcinoïd and non beta cell tumors of the pancreas
Arch. Surg. 1960, 81, p. 379-380

65.GIROD C.
Le pancréas endocrine
Cah. Med. Lyon 1967, 43, N° 13, p. 1139-1162
" " " " " N° 23, p. 1955-1982

66.GLOOR F., PLETSCHER A. and HARDMEIER Th.
Metastasierendes Inselzelladenom des pancreas mit 5 hydroxytryptamin und insulinproduktion
Schw. Med. Wschr. 1964, 94, p. 1476-1480

67.GONZALES-LICEA A., HARTMANN W.H., and YARDLEY J.H.
Medullary carcinoma of the thyroïd . Ultrastructural evidence of its origin from the parafollicular cell and its possible relation to carcinoïd tumors.
Am. J. Clin. Path. 1968, 49, N° 4, p. 512-520

68.GORDON D.L., CHANG L.M., SCHWARTZ M.A.
Carcinoid of the pancreas
Amer.J. Med. Sept. 1971, 51, p. 412-415

69.GORIN J.P., LEMAIGRE G., LEVY C., GUERRE J., ROUX M. et LEGER L.
Carcinoïdes du duodénum. Leurs rapports avec les tumeurs langerhansiennes et le syndrome de Zollinger-Ellison.
J. Chir. Paris 1969, 98, N° 5, p. 485-502

70.GOSSNER W. and KORTING G.W.
Metastasierendes inselzellenkarzinom vom a zelltyp bei einem fall von pemphigus foliaceus mit diabetes renalis
Deutsche Med. Wschr. 1960, 85, p. 434

71.GOULON M., MERCIER J.N., REILLY J., LAPORTE A.
Carcinome langerhansien responsable d'hypertension gastrique acide, de diarrhée chronique, d'hypokaliémie sévère avec paralysies et d'hypoglycémie.
Sem. Hôp. Paris 1960, 36, p. 812-823

72.GREIDER M.H., Mc GUIGAN J.E.
Cellular localization of gastrin in the human pancreas
Diabetes, 1971, 20, p. 389-396

73.GREGORY R.A., GROSSMAN M.I., HILDA J., TRACY and BENTLEY P.H.
Nature of the gastric secretagogue in Zollinger ellison tumours
Lancet 1967, Sept. 9, p. 543-544

74.GREGORY R.A., TRACY H.J., FRENCH J.M. and SIRCUS J.
Extraction of a gastrin like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger syndrome
Lancet 1960, 1, p. 1045-1048

75.GREGORY R.A.
The endocrine secretory activity of the gastric antrum
Journées Françaises de Gastroentérologie
L'antre gastrique. Ed. Masson, Paris, 1969, p. 55-74

76.GROSSMAN M.I.
Gastrin, cholecystokinin and secretin act on one receptor
Lancet 1970, 1, p. 1088-1089

77.GRUNFELD J.P., CHIMENES H. et KLOTZ H.P.
Etude critique du diagnostic d'adénome langerhansien à partir de 17 hypoglycémies fonctionnelles franches de l'adulte.
Sem. Hôp. Paris 1966, N° 17, p. 1057-1066

78.GUIDA P.M., TODD J.D., MOORE S.J. and BEAL J.M.
Zollinger Ellison syndrome with interesting variations. Report of twelve cases including one of carcinoid of the duodenum
Am. J.Surg. 1966, 112, p. 817-817

79.GUILLARD J., HIVET M., LEVALE M. et MARTIN E.
Les limites du syndrome de Zollinger Ellison
Arch. Franç. Mal. App. Dig. 1969, 58, N° 7-8, p. 469-476

80.GUTMAN R.A., LAZARUS H.R., PENHOS J.C., FAJANS S. and RECANT L.
Circulating proinsulin-like material in patients with functionning insulinomas
New Engl. J. Med. 1971, 284, N° 18, p. 1003-1008

81.HAIST R.E.
Functions of the islets of langerhans
Canad. Med. Ass. J. Nov. 1971, 105, p. 956-961 et 968

82.HANSKY J., CAIN M.D.
Radioimmunoassay of gastrin in human serum.
Lancet 1969, 2, p. 1388-1390

83.HANSON J.S.
Hypoglycémia associated with pancreatic islet cell tumours
Amer. J. Med. 1960, 28, p. 469-475

84.HAZARD J., LODAI J., MARTIN E., THIERY J.P., KLOTZ L. et LONDON G.
Adénomes langerhansions à symptomatologie psychiatrique. Mise en évidence au microscope électronique de grains insulinogènes
Pres. Med. 1970, 78, N° 38, p. 1669-1673

85.HELLMAN B.and HELLERSTROM C.
The specificity of the argyrophil reaction in the islets of langerhans in man
Acta endocrin. 1961, 36, p. 22-30

86.HERNANDEZ CL. et HELENON Ch.
Les tumeurs pancréatiques langerhansiennes . Exploration vasculaire.
T. Radiol. Electrol. 1967, 48, p. 339-346

87.HIGHT D., JAMES L.F., and JAHADI R.
Pancreatic islet hyperplasia as a cause of a severe ulcero diathesis
Arch. Surg. Jul. 1971, 103, p. 98-100

88.HILL D.M. (per professor ANDERSON J. and MARKS V.)
Pluriglandular syndrome : multiple endocrine neoplasia
Proc. Roy. Soc. Med. July 1967, 60, p. 650

89.HIRSCHOWITZ B.I., SCHENKER S. and BOYETT M.D.
A highly active gastric secretagogue extracted from a metastasis of a Zollinger Ellison tumor.
Am. J. Dig. Dis. 1963, 8, N°6, p. 499-508

90.HIVET M., MOINET Ph., LAGADEC B., VIVIER J. et POILLEUX J.
Le syndrome de Zollinger Ellison sur pancréas aberrants duodénaux
Ann. Chir. 1971, 25, p. 883-894

91.HIVET M., JULIEN C., DUFREY F.
Les lésions de l'oesophage dans le syndrome de Zollinger-Ellison
Arch. Mal. App. Dig. 1969, 58, 3, p. 185

92.HUIZENGA K.A., GOODRICK W.I. and SUMMERSKILL W.H.
Peptic ulcer with islet cell tumor a reappraisal
Am. J. Med. 1964, 37, p. 564-577

93.JOUANNEAU P. et MALAFOSSE M.
Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif. Rapport présenté au 73e Congrès français de chirurgie.
Paris 27 au 30 Sept. 1971. Ed. Masson, Paris 1972

94.JULIEN Cl.
Contribution à l'étude du syndrome de Zollinger Ellison
Thèse Paris , 1961, N° 844

95.KLEPPING Cl., CABANNE F., AUPECLE P., CORTET P. et MICHIELS R.
Nésidioblastome non secrétant à secrétant ectopique
Acta. Hepat. Gastroentérologie 1967, 3, N° 3, p. 279-282

96.KUBO T. and WATANABE H.
Neoplastic argentaffin cells in gastric and intestinal carcinomas
Cancer 1971, 27, N° 2, p. 447-454

97.LABADIE P.
Les prostaglandines - substances ubiquitaires
Rev. Prat. 21 Déc. 1971, p. 5004-5024

98.LAMOTTE M., CAULIN G., GUERIS J., FREUDHOMME J.L., SEGRESTAA J.M., DENTAN M., ROUJEAU J., AMOUROUX J. et GALIAN A.
Insulinome à stroma amyloïde et adénomatose satellite à cellules non B.
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, N° 13, p. 797-807

99.LAUMONIER R., LAQUERRIERE R. et HELET J.
La cellule entéro-chromaffine normale et pathologique
Path. Biol. 1964, 12, N° 21-22, p. 1085-1091

100.LAURENT J.
L'hypoglycémie tumorale. Aspect clinique et biologique.
Thèse Médecine Nancy 1967

101.LAURENT J., DEBRY G., FLOQUET J.
Hypoglycaemic tumeurs
Excepta Médica 1971, Amsterdam

102.LAM D.H., LIDDLE G.W., SCOTT H.W., and TAUBER S.D.
Ectopic production of multiple hormones (ACTH, MSH and gastrin) by a single malignant tumor
New Engl. J. Med. 1965, 273, N° 6, p. 292-296

103.LEBREUIL G.
Les tumeurs carcinoïdes
Thèse Montpellier Juin 1963

104.LEFRANC G. et PRADAL G.
Les cellules endocrines des muqueuses digestives
Bull. Assoc. Anat. 1971, 130, p. 1-160

105.LEGER L., ABELANET R., PATEL J.C., BOUTEILLE M., LEMAIGRE G.
Tumeurs mésenchymateuses, adénome langerhansien et accidents hypoglycémiques
Pres. Med. 1966, 74, N° 5, p. 213

106.LESCUT J., CERF M., BOURGEOIS J. et DEBRAY C.
Diarrhée révélatrice d'un syndrome de Zollinger Ellison avec gastro-jéjunite sans ulcère.
Lille Médical 1969, 14, N° 4, p. 429-435

107.LETONTURIER Ph. et LIGNON M.
Les aspects cliniques radiologiques et évolutifs du syndrome de Zollinger Ellison
G.D.H. 1971, 143, N° 32, p. 905-912

108.LEVRAT M., TISSOT A., et PASQUIER J.
Cancer langherhansien et diabète sucré (à propos de deux observations)
Pres. Med. 1965, 73, N° 17, p. 945

109.LIPSHUTZ N., HUGUES N. and COHEN S.
The genesis of lower sphincter pressure. Its identification through the use of gastrin antiserum
J. Clin. Invest. 1972, 51, p. 522-529

110.LJUNBERG O., CEDERQUIST E., Von STUDNITZ W.
Medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma : a familial chromaffinomatis
Brit. Med. 1967, 1, p. 279-281

111.LOMSKY R., LANGR FK, and VORTEL V.
Demonstration of glucagon in islet cell adenomas of the pancreas by immunofluorescent technic
Am. J. Clin. Path. 1968, 51, N° 2, p. 245-250

112.LOMSKY R., LANGR F., and VORTEL V.
Immunohistochemiced demonstration of gastrin mammalian islet of langerhans
Nature 1969, 223, p. 618-619

113.LONGMIRE W.P.
Islet cell tumors of the pancreas
Ann. Int. Med. 1968, 68, N° 1, p. 203-221

114.LULU D.J., CORCORAN T.E. and ANDRE M.
Familial endocrine adenomatosis with associated Zollinger Ellison syndrome
Am. J. Surg. May 1968 115, p. 695-701

115.Mc GAVRAN M.H., UNGER R.H., RECANT L., POLK H., KILO C. and LEVIN M.E.
A glucagonsecreting alpha cell carcinoma of the pancreas
New Engl. J. Med. 1966, 274, p. 1408-1413

116.Mc GUIGAN J.E. and TRUDEAU W.L.
Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety
New Engl. J. Med. 1968, 278, p. 1308-1313

117.Mc GUIGAN J.E.
Gastric mucosal intra-cellular localisatinn of gastrin by immunofluorescence
Gastroenterology 1968, 55, p. 315-327

118.Mc GUIGAN J.E.
Antibodies to the terminal tetrapeptide amide to gastrin. Assessment of antibody binding to cholecytokinin-pancreazimin
Gastroenterology, 1968, 54, p. 1012-1017

119.Mc GUIGAN J.E., GREIDER M.H., GRANE L.
Staining characteristics of the gastrin cell.
Gastroenterology 1972, 62, p. 959-969

120. MARKS I.N., BANK S. and LOUW J.H.
Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydia
Gastroenterology 1967, 52, p. 695

121. MARTIN Et. et POTET F.
Anatomie pathologique du syndrome de Zollinger Ellison
Arch. Mal. App. Dig. 1962, 51, N° 4, p. 281-300

122. MARTIN Et. et POTET F.
Histopathologie du syndrome de Zollinger Ellison
Act. Hep. Gastroenterologie Hôtel Dieu 1967, 3, N° 3, p. 158-183

123. MARTIN Et. et VU NGOC NUYEN D.
Les hyperplasies et les tumeurs langerhansiennes à cellules béta
Act. Hep. Gastroenterologie Hôtel Dieu 1967, N° 3, 3 p. 250- 269

124. MASSON P.
Tumeurs humaines
Maloine Ed. Paris , p. 530-539

125. MATHIS P., CAROLI J., et PLATTEBORSE R.
Syndrome de Zollinger-Ellison. A propos de 2 observations
Rev. med. Chir. Mal. Foie, 1958, 33, p. 87-98

126. MATSUMOTO K.K., PETER J.B., SCHULTZE R.G., HAKIM A.A. and FRANCK P.T.
Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma
Gastroenterology 1966, 50, N° 2, p. 231-242

127. MERCADIER M., BERNIER J.J., MELLIERE D., CLOT J.P., BOGNEL J.C., HAY J.M. et JACQUIN F.
Problèmes diagnostiques du syndrome de Zollinger-Ellison sans ulcère
Sem. Hôp. Paris, 1969, N° 52, p. 3362-3369

128.MIGNON M. et LETONTURIER Ph.
Les aspects biologiques du syndrome de Zollinger-Ellison
G.D.H. 1971, 134, 34, p. 989-999

129.MILHAUD G., COUTRIS G. et TUBIANA M.
Le cancer médullaire de la thyroïde et le syndrome d'hyperthyrocalcitonine
Pres. Med. 1969, 77, N° 56, p. 2129-2132

130.MOLDAWER M.
Multiple endocrine tumors and Zollinger Ellison syndrome in families : one or two syndrome ? A report of two new families
Metabolism. Jan. 1962, 11, N° 1, p. 153-166

131.MOREAUX J., HERNANDEZ Cl., HUGUET Cl. et HEPP J.
Les adénomes langerhansiens hypoglycémiants. A propos de leur diagnostic artériographique et de leur traitement chirurgical
Pres. Med. 1969, 77, N° 3, p. 83-85

132.MURRAY-LYON I.M. and all
Treatment of multiple hormone producing malignant islet cell tumour with streptozotocin
Lancet 1968, Oct. 26, p. 895-898

133.MUTT V., JORPES E.
Hormonal polypeptides of the upper intestine
Biochem. J. 1971, 125 p. 57-58

134.ORFALI J. et MARTIN E.
Un nouveau cas de tumeur pancréatique ulcérogène
Mem. Acad. Chir. 1962, 88, p. 334-338

135.O'NEAL L.W., MIPHIS D.M., LUSE S.A., LACY P.E. and JARETT L.
Secretion of various endocrine substances by ACTH secreting tumors gastrin, melanotropin, norepinephrine, serotonin parahormone , vasopressin, glucagon
Cancer Jun . 1968, 21, p. 1219-1232

136.PAGES A.
Contribution à l'étude du système des "cellules claires" de Feyrter
Biol. Med. Paris, 1956, 45, 5, 414-480, 5, 508-555

137.PAGES A.
Les tumeurs carcinoïdes : bilan provisoire et prospective.
Biol. Med. Paris , 1967, 56, N° 5, p. 421-435

138.PARRISH J.A. and RAWLINS D.C.
Intestinal mucosa in the Zollinger Ellison syndrome
Gut 1965, 6, p. 286-289

139.PATEL J., Mme WAJCHER G. et CORMIER J.M.
Adénomes langerhansiens hypoglycémiants. Donnés chirurgicales et anatomo-pathologiques
Pres. Med. 1965, 73, N° 5, p. 223-226

140.PEARSE A.G.
Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD séries) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin
Proc. Roy. Soc. 1968, 170, p. 71-80

141.PEARSE A.G. and BUSSOLATI G.
Immunofluorescence studies of the distribution of gastrin cells in different clinical states
Gut. 1970, 11, p. 646-668

142.PEARSE A.G., COULLING I., WEAVERS B. and PRIESEN S.
The endocrine polypeptide cells of the numan, estomach, duodenum and jejunum
Gut. 1970, 11, p. 649-658

143.PEARSE A.G., EWEN S.W. and POLAK J.M.
The genesis of apudamyloïd in endocrine polypeptide tumours histochemical distinction from immunamyloid
Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 1972, 10, p. 93-107

144.PETERSEN H., LYREN J. and LIAVAG I.
Secretory response to secretin in a patient with diarrhoea and the Zollinger Ellison pattern of gastrin secretion
Gut 1969, 10, p. 796-799

145.PIARD A. et coll.
A propos de deux observations de nésidioblastomes malins non secrétants avec métastases hépatiques
Rev. Med. Dijn, 1971, VI, N° 4, p . 231-238

146.POLAK J.M., COULLING I., BLOOMS and PEARSE AGE
Immunofluorescent localization of secretin and enteroglucagon in human intestinal mucosa
Scand. J. Gastroenterology 1971, 6, p. 739-744

147.PORTA E.A., YERRY R. and SCOTT R.F.
Amyloidosis of functionning islet cell adenomas of the pancreas
Amer. J. Path. 1962, 41, p. 623-631

148.POTET F., MARTIN Et., THIERY J.P., BADER J.P., BONFILS S., et LAMBLING A.
Etudes histologique et cytologique du pancréas endocrine tumoral et non tumoral dans le syndrome de Zollinger-Ellison
Rev. Inter. Hepatol. 1966, 16, 737-761

149.PRIEST W.M. and ALEXANDER M.K.
Islet cell tumour of the pancreas with peptic ulceration, diarrhea and hypokalaemia
Lancet 1957, 2, p. 1145-1147

150.PUTELAT R., CABANNE F., FERRY C., GARCHER C., OLIVER H. et WILKENING M.
Association d'une hyperthyroïdie et d'un adénome langerhansien
Rev. Franç. Endocr. Clin. 1966, 7 P. 166

151.RAIBAUD J.C., MIGNON F., HAUTEFEUILLE P., POTET F., BOGNEL C., MODIGLIANI R., BOUREL M. et BERNIER J.J.
Syndrome de Verner-Morrison à forme non tumorale
Rev. Medico-Chir. Mal. Foie, 1970, 45, N° 5, p.261-269

152.RAPANT V., DUCRACEK C., TUREK K., VALACH V.
Familial occurence of the Zollinger Ellison syndrome associated with diabetes
Gastroenterology Basel, 1965, 104, p. 289-301

153.RENWICK S.B. and ROYLE J.F. (per MARTIN P.G.)
Pluriglandular syndrome with hyperparathyroidism and Zollinger Ellison syndrome
Proc. Roy. Soc. Med. 1968, 61, N° 1, p. 87

154.ROBERTS A., NEZAMIS J.E. and PHILLIPS J.F.
Inhibition of gastric secretion by prostaglandins
Am. J. of Dig. Dis. 1967, 12, 10, p. 1073-1076

155.ROGERS F.A.
Islet cell tumor of the pancreas and hyperinsulinism
Am. J. Surg. 1960, 99, p. 268-282

156.ROSAL J., HIGA E., and DAVID J.
Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis
Cancer 1972, 29, N° 4, p. 1075-1083

157.ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P., DOLAIS J., TCHOBROUTSKY G.
Insuline, glucagon et hormone somatotrope plasmatique dans 5 cas de tumeurs extrapancréatiques hypoglycémiantes
Pres. Med. 1967, 75, N° 21, p. 1045-1051

158.SANDLER M., MARIN S.M.M., and WILLIAMED
Prostaglandins in amine peptide secreting tumours
Lancet 1968, 2, p. 1053

159.SARCS G. and DOE R.P.
Familial occurence of parathyroid adenomas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroid with amyloid stroma -Sipple's syndrome-
Ann. Int. Med. 1968, 68, N° 6, p. 1305-1309

160.SCHMID J.R., LABHART A. and ROSSIER PKH.
Relationship of multiple endocrine adenomas to the syndrome of ulcerogenic islet cell adenomas (Zollinger Ellison) occurrence of both syndromes in one family
Am. J. Med. 1961, 31, p. 343-353

161.SCHMID L., WENZL H. et UEHLINGER E.
Inselzell adenoma des pakreas mit hypoglykämie kombieniert mit multiplen karzinoidtumoren des ileum
Schweiz med Wschr. 1963, 93, 444

162.SCHULTE W.J., HENSLEY G., GARANCIS J.C., WILSON S.D. and ELLISON E.H.
Zollinger Ellison syndrome
Am. J. Surg. 1969, 117, p. 866-875

163.SENDRAIL M., SENDRAIL PESQUE M. et FABRE J.
Sur les discordances entre aspects cytologiques et réactions secrétoires dans les adénomes langerhansiens
Rev. Franç. Endocr. 1963, 4, p. 283-303

164.SHIEBER W.
Insulin producing Zollinger Ellison tumor
Surg.1963, 54, N° 3, p. 448-450

165.SIPPLE J.H.
The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland
Am. J. Med. July 1961, 31, p. 163-166

166.SIRCUS W.
Peptide secreting tumours with special reference to the pancreas
Gut. 1969, 7, p. 506-516

167.SNYDER N., SCURRY L.T., and DEISS W.P.
Five families with multiple endocrine adenomatosis
Ann. Inter. Med. 1972, 76, N° 1, p. 53-58

168.SOLCIA E., VASSALLO G. et CAPELLA C.
Studies on the G cells of the pyloric mucosa the probable site of gastrin secretion
Gut 1969, 10, p. 379-388

169.STEINER H.
Endokrine aktive tumoren mit amyloïdstroma. Eine morphologische untersuchung von insulinomen und einem calcitonin produzierenden tumor
Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 1969, 348, p. 170-180

170.STEINER D.F., CLARK J.L., NOLAN C., RUBINSTEIN A.H., MARGOLIASH E., ATEN B. et CYER F.E.
Proinsulin and the biosynthesis of insulin
Rec. Prog. Hormone Res. 1969, 25, p. 207

171.STOKER D.J. and WYNN V.
Pancreatic islet cell tumor with watery diarrhoea and hypokaliema
Gut 1970, 11, p. 911-920

172.SUMMERSKILL W.H.J.
Malabsorption and jejunal ulceration due to gastric hypersecretion with pancreatic islet cell hyperplasia
Lancet 1959, 1, p. 120-123

173.TEITELBAUM S.L.
The carcinoid. A collective review
Am. J. Surg. 1972, 123, p. 564-572

174.TELLING M. and SMIDDY F.G.
Islet tumours of the pancreas with intractable diarrhoea
Gut 1961, 2, p. 12-17

175.THIERY J.P. et BADER J.P.
Etude cytologique d'une tumeur du pancréas (syndrome de Zollinger-Ellison)
Arch. Mal. App. dig. 1962, 51, N° 4, p. 301-322

176.THIERY J.P. et BADER J.P.
Ultrastructures des îlots de Langerhans du pancréas humain normal et pathologique
Ann. Endoc. Paris 1966, 27, N° 5, p. 625-647

177.THIERY J.P. et BADER J.P.
Etude au microscope électronique des tumeurs insulaires à cellules alpha dans le syndrome de Zollinger-Ellison
Act. Hep. Gastroenterology Hôtel Dieu, 1967, 3, N° 3, p. 184-209

178.TOMPKINS R.K.,KRAFT A.R. and ZOLLINGER R.M.
Secreting like cholerosis produced by a diarrhoegenic non béta islet cell tumor of the pancreas
Surg. 1969, 66, N° 1, p. 131-137

179.TRUDEAU J.L. , Mc GUIGAN J.E.
Effects of calcium on serum gastrin in Zollinger Ellison syndrome
New Engl. J. Med. 1969, 281, p.862-866

180.TUBIANA M., PARMENTIER C., GERARD MARCHANT R., LACOUR G. MILHAUD G., BOCK B. et MEILER J
Etude comparative des épithéliomas médullaires du corps thyroïde avec et sans stroma amyloïdes
Europ. J. Cancer 1969, Vol. 6 , p. 39-47

181.TUGAYE A. et DEUIL R.
Hypoglycémie fonctionnelle et tumorale de l'adulte
Conc. Med. 1970, 92, 14, p. 3123-3133

182.UNDERDAHL L.O., WOOLNER L.B. and BLACK B.M.
Multiple endocrine adenomas : report of 6 cases in with the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved
J. Clin. End. 1953, 13, p. 20-47

183.UNDERWOOD L.E. and JACOBS N.A.
Familial endocrine adenomatosis ; A family with hyperinsulinism as the predominant manifestation
Am. J. of dis. of Children 1963, 106, p. 218-223

184.UNGER R.H., EISENTRAUT A.M., LOCHNER J.V
Glucagon producing tumors of the islets of langerhans (abstracts)
J. Clin. Invest. 1963, 42, p. 987-988

185.VAGNE M.
Les hormones gastrointestinales
Path. Biol. 1970, 18, p. 887-904 et 997-1011

186.VANCE J.E.
Nesidioblastosis in familial endocrine adenomatosis
JAMA 1969, p. 1679-1683

187.VAN DER SLUYS VEER J.
Metastasizing islet cell tumour of the pancreas associated with hypoglycemia and carcinoïd syndrome
Lancet 1964, 1, 1416

188.VASSALO G., SOLCIA E., BUSSOLATI G., POLAK J.M. and PEARSE AGE
Non G cell gastrin producing tumours of the pancreas
Virchows Arch. Abt. B. Zell. Path. 1972, 11, p. 66-79

189.VERNER J.V. and MORRISON A.B.
Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia
Am. J. Med. 1958, p.374-380

190.WALTER L., TRUDEAU B.M., and Mc GUIGAN J.E.
Effects of calcium on serum gastrin levels in the zollinger Ellison syndrome
New Engl. J. Med. 1969, 281, N° 16, p. 862-866

191.WEICHERT R.F., REED R. and CREECH C.
Carcinoid Islet cell tumors of the duodenum
Ann. Surg. 1967, 165, N° 5, p. 660-669

192. WEICHERT R.F., ROTH L.I. and HARKIN J.C.
Carcinoid islet cell tumor of the duodenum and associated multiple carcinoid tumors of the ileum. An electron microscopic study
Cancer 1971, 27, N° 4, p. 910-918

193. WEICHERT R.F.
The neural ectodermic origin of the peptide secreting endocrine glands. A unifying concept for the aetiology of multiple endocrine adenomatosis and the inappropriate secretion of peptide hormone by non endocrine tumors
Am. J. Med. 1970, 49, p. 232-241

194. WEILER J., LACOUR J., GERARD MARCHANT R., TUBIANA M; PARMENTIER C., MILHAUD G., BOCK J.
Les épithéliomas médullaires à stroma amyloïde du corps thyroïde
Path. Biol. 1969, 17, N° 21-22, p. 995-1002

195. WERNER P.
The diagnosis of polyadenomatosis of endocrine glands
Rad. Clin. of North Amer. 1967, 5, N° 2, p. 349-354

196. WERNER P.
Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands
Am. J. Med. 1954, 16, p. 363-371

197. WIEDERANDERS R.E. and CLASSEN K.L.
Endocrine associated peptic ulcer.
Am. J. Surg. July 1963, 106, p. 70-81

198. WILDER R., ALLAN F.N., POWER M.H., ROBERTSON H.E.
Carcinoma of the islands of the pancreas
J. Am. Med. Ass. 1927, 89, p. 348

199. WILLIAMS E.D., KARIM S.M.M., SANDLER M.
Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid a possible cause of the associated diarrhoea
Lancet 1968, 6, p. 21-22

200.WILSON S.D., SCHULTE W.J. and MEADE R.C.
Longevity studies following total gastrectomy in children with the Zollinger Ellison syndrome
Arch. Surg. Aug. 1971, 103, p. 108-115

201.WINSHIP D.H. and ELLISON E.H.
Variability of gastric secretion in patients with without the Zollinger syndrome
Lancet 1967, 1, p. 1128-1130

202.WORMSLEY K.G.
Response to secretin in man
Gastroenterology 1968, 54, p. 197-209

203.YALOW R.S. and VERSON S.A.
Size and charge distinctions between endogenous human gastrin in peripheral blood and heptadecapeptide gastrin
Gastroenterology 1970, 58, p. 609-615

204.YOSHINAGA T., OKUNO G., SHINJI Y., TSUJII T. and NISHIKAWA H.
Pancreatic a cell tumor associated with severe diabetes mellitus
Diabetes, 1966, 15, N° 10, p. 709-713

205.ZAGURY D., DE BRUX J., AMCLA M., et LEGER L.
Etude des îlots de Langerhans du pancréas humain au microscope électronique
Pres. Med. 1961, 69, p. 887-890

206.ZOLLINGER R.M. and ELLISON E.H.
Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas
Ann. Surg. 1965, 142, N° 4, p. 709-723

207.ZOLLINGER R.M. and MOORE F.T.
Zollinger Ellison syndrome comes of age
JAMA , 1968, 204, N° 5, p. 361-365

208.ZOLLINGER R.M., TOMPKINS R.K., AMERSON J.R., ENDAHL G.L. KRAFT A.R. and MOORE F.T.
Identification of the diarrhoogenic hormone associated with non beta islet cell tumors of the pancreas
Ann. Surg. 1968, N° 3, p. 502-518

209.ZOLLINGER R.M.
The pancreas and the first hormones
Am. J. Med. Sciences 1970, 260, p. 245-252

210.ZEITOUN P.
Apport de la microscopie électronique à l'identification des cellules endocrines de l'appareil digestif
Biol. et Gastroenterology 1971, tome 1, p. 5 -10
Suppl. N° 1 Arch. Mal. App. Dig. 1971, 60, N° 3, Mars

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE

211. HAGE E.
Endocrine cells in the bronchial mucosa of human foetuses
Acta path. microbiol. scand section A., 1972, 80 ,225-234

212. International symposium at Erlangen
Non insulin producing tumors of the pancreas. Modern aspects on Zollinger Ellison - syndrome and gastrin.
July 16 th and 17 th , 1968. Edited by L.DEMLING and R. OTTENJANN. GEORG THIEME VERLAG STUTTGART 1969.

213. LJUNGBERG O.
Argentaffin cells in human thyroid and parathyroid and their relationship to C-cells and medullary carcinoma
Acta path. microbiol. scand. section A. 1972, 80, 589-599

214. Mac GUIGAN J.E. and GREIDER
Immunofluorescent localization of gastrin in delta cells of normal human pancreas
Gastroenterology 1971, 60, 696

215. NODLINGER R.S. and coll.
Cushing's syndrome and avascular necrosis of bone associated with carcinoid islet cell tumor of the pancreas
Cancer sept.1972, vol 30, p. 782-790

216. PAGES A. and PERALDI R.
Medullary carcinoma of the thyroid body
Arch. anat. Path. 1972,20, N° 3, p. 303-333.

217. SAMPSEL J.W. and COLLAWAY M.D.
Gastric carcinoid with ossification
Am. J. of surg. 1972, 124, 108-111.

218. SHERMAN B.M., GORDEN Ph., ROTH J. and FREYCHET P.
Circulating insulin : the proinsulin-like propectis of "big" insulin in patients without islet cell tumors
J. Clin. Invest. 1971, 50, 4, p. 849-858

219. SOLCIA E.
The gastrin cell and the secretin cell
Rendic. gastroenterol , 1972, 4, p. 22-30

220. WILLIAMS E.D. , CELESTIN L.R.
The association of bronchial carcinoid and pluriglandular adenomatoses
Thorax, 1962, 17, p. 120

221. WILLIAMS E.D., SANDLER M.
The classification of carcinoid tumours
Lancet, 1963, 2, p. 238-239

222. PEART W.S., PORTER K.A., ROBERTSON MB., SANDLER M. BALDOCK E.
Carcinoid syndrom due to pancreatic-duct neoplasm secreting 5 hydroxytryptophan and 5 hydroxytryptamine
Lancet, 1963, 2, p. 239-242